

AUS DEM INSTITUT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFTEN
DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA
LEHRSTUHL ERNÄHRUNGSPHYSIOLOGIE



seit 1558

**Kardioprotektives Potential mehrfach ungesättigter *n*-3-Fettsäuren
aus pflanzlichen Quellen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Diplom-Trophologin Manja Dittrich
aus Arnstadt

Erfurt, 2016

Gutachter:

1. Prof. Dr. Gerhard Jahreis, Jena
2. Prof. Dr. Stefan Lorkowski, Jena
3. Prof. Dr. Andreas Hahn, Hannover

Datum der Disputation:

24. Oktober 2016

**„Alles geben die Götter, die unendlichen,
Ihren Lieblingen ganz,
Alle Freuden, die unendlichen,
Alle Schmerzen, die unendlichen, ganz.“**

– Johann Wolfgang von Goethe –

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
2 Theoretische Grundlagen	3
2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen	3
2.1.1 Pathogenese der Atherosklerose	4
2.1.2 Risikofaktoren	6
2.2 Hypertriglyzeridämie	6
2.2.1 Transport von Nahrungslipiden	8
2.2.2 Ernährungssituation	9
2.3 Gesättigte Fettsäuren (SFA) und ihr Beitrag zum kardiovaskulären Risiko	10
2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA)	13
2.4.1 Metabolismus der <i>n</i> -6- und <i>n</i> -3-Fettsäuren	14
2.4.2 Physiologie	15
2.4.3 Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren durch die Supplementation verschiedener <i>n</i> -3 Fettsäuren	19
3 Zielstellungen	27
4 Material und Methoden	31
4.1 Humaninterventionsstudie	31
4.1.1 Studien-Öle	31
4.1.2 Studien-Lebensmittel	32
4.1.3 Probanden	33
4.1.4 Studiendesign	34
4.2 Analytik	36
4.2.1 Blutgewinnung	36
4.2.2 Fettsäurenanalytik	36
4.2.3 Tocopherole	37
4.2.4 Blutparameter	38
4.2.5 DNA-Extraktion und Genotypisierung	38
4.2.6 Gesamtfett	39
4.2.7 Kalorimetrie	39
4.3 Entzündungsmediatoren	40
4.3.1 Eicosanoidbestimmung	40

4.3.2 Adhäsionsmoleküle	41
4.3.3 Inflammationsmarker	41
4.4 Statistik	41
5 Ergebnisse	42
5.1 Humaninterventionsstudie	42
5.1.1 Sensorik der Lebensmittel	45
5.2 Verzehrshäufigkeits-Protokoll	46
5.3 Fettsäurenverteilung in Plasma- und Erythrozytenlipiden	47
5.3.1 Plasma Lipide	47
5.3.2 Erythrozyten Lipide	50
5.4 Tocopherole	53
5.5 Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNP - Single Nucleotide Polymorphism)	53
5.6 Entzündungsmediatoren	54
5.6.1 Adhäsionsmoleküle	54
5.6.2 Inflammationsmarker	56
5.6.3 Metabolite der Arachidonsäure	57
6 Diskussion	63
6.1 Nährstoffzufuhr und Compliance	63
6.2 Elongation und Desaturationsprodukte	66
6.2.1 LA/ALA Verhältnis	66
6.2.2 Leinöl vs. Echiumöl	67
6.2.3 DHA-reiches Mikroalgenöl - Retrokonversion	69
6.2.4 Arachidonsäure	71
6.3 Der <i>n</i> -3-Index	72
6.4 Einfluss der PUFA Intervention auf den Tocopherolgehalt	73
6.5 Modulation der Blutlipide	74
6.5.1 Lipoptotein a	77
6.5.2 Fetuin-A	77
6.6 SNPs	78
6.7 Entzündungsmediatoren	81
6.7.1 Inflammationsmarker	81
6.7.2 Adhäsionsmoleküle	83
6.7.3 Lipidmediatoren	84
7 Zusammenfassung	87
8 Summary	92
9 Literaturverzeichnis	96

10 Anhang	109
10.1 Selbstständigkeitserklärung	123
10.2 Publikationen und Kongressbeiträge	124
10.3 Curriculum Vitae	125
10.4 Danksagung	126

Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ALA	α -Linolensäure
AMI	Agrarmarkt Informations-Gesellschaft mbH
Apo	Apolipoprotein
BHT	Butylhydroxytoluol
BMBF	Bundesministeriums für Bildung und Forschung
BMI	Body Mass Index
CD	Cluster of Differentiation
CETP	Cholesterol-Transferprotein
COX	Cyclooxygenase
cPGES	Cytosolische Prostaglandin E-Synthase
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular Disease, Kardiovaskuläre Krankheiten
d	Tage
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
DGLA	Dihomo- γ -Linolensäure
DHA	Docosahexaensäure
DIA	Diastolischer Blutdruck
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPA	Docosapentaensäure
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid, Ethylendiamintetraessigsäure
EFSA	European Food Safety Authority
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
En%	Energieprozent
EPA	Eicosapentaensäure
ETA	Eicosatetraensäure
FADS	Fatty Acid Desaturases, Fettsäurendesaturasen
FAME	Fatty Acids Methyl Ester, Fettsäurenmethylester
FAO	Food and Agriculture Organization
FFP	Food Frequency Protocol, Verzehrshäufigkeits-Protokoll
FID	Flame Ionization Detector, Flammenionisationsdetektor

fMLP	Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine
GC	Gas Chromatography, Gaschromatographie
GLA	γ -Linolensäure
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
GPIHBP1	Glycosylphosphatidylinositol-anchored HDL-binding Protein 1
GRO- α	Growth Regulated Oncogene- α
HDL	High-Density-Lipoprotein
HETE	Hydroxyeicosatetraensäure
HHT	Hydroxyheptadecatriensäure
HKE	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
HPETE	Hydroperoxyeicosatetraensäure
HPLC	High-performance Liquid Chromatography, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
hs-CRP	High Sensitivity C-reaktives Protein
ICAM	Intercellular-Adhesions-Molecule, Interzelluläres Adhäsionsmolekül
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IFN	Interferone
IL	Interleukin
IP-10	Interferon gamma-Induced Protein-10
kcal	Kilokalorien
KH	Kohlenhydrate
KHK	Koronare Herzkrankheiten
LA	Linolsäure
LCAT	Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase
LC-PUFA	Long chain polyunsaturated fatty acids, langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren
LDL	low-density-lipoprotein
Li-Hep	Lithium-Heparin
LOX	Lipoxygenase
Lp(a)	Lipoprotein a
LPL	Lipoprotein Lipase
Lp-PLA2	Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Leukotriene
MCP	Monocyten-chemoattractant-protein
MIP	Macrophage inflammatory protein

mRNA	Messenger Ribonucleinsäure
MUFA	Monounsaturated fatty acids, einfach ungesättigte Fettsäuren
MW	Mittelwert
NS	Nicht signifikant
O/W	Öl in Wasser
O/W/O	Öl Wasser Öl
oxLDL	Oxidiertes low-density-lipoprotein
PAL	Physical activity level
PBS	Blei(II)-sulfid
PCB	Polychlorierte Biphenyle
PECAM	Platelet endothelial cell adhesion molecule
PG	Prostaglandine
PUFA	Polyunsaturated fatty acids, mehrfach ungesättigte Fettsäuren
RBC	Red blood cells
SD	Standardabweichung
SDA	Stearidonsäure
SDF	Stromal cell-derived factor
SFA	Saturated fatty acids, gesättigte Fettsäuren
SNP	Single nucleotide polymorphism, Einzelstrangpolymorphismus
SR	Scavenger-Rezeptor
SYS	Systolischer Blutdruck
TÄ	Tocopherol-Äquivalente
TAG	Triglyceride
TC	Gesamtcholesterol
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TX	Thromboxane
TxS	Thromboxan-Synthase
VCAM	Vascular-cell-adhesion molecule, vasikuläres Adhäsionsmolekül
VLDL	Very-low-density-lipoprotein
WHO	World Health Organization
WWF	World Wide Fund for Nature

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Morphologie einer normalen Arterie.	4
Abb. 2:	Relative Risiken in den entsprechenden Kohortenstudien für koronare Ergebnisse im Zusammenhang mit den gesamten SFA-Gehalten im Blut.	13
Abb. 3:	Endogener Elongations- und Desaturationsweg der <i>n</i> -6- und <i>n</i> -3-Fettsäuren im Menschen.	15
Abb. 4:	Phospholipid-Doppelschicht mit eingebauten <i>n</i> -3-Fettsäuren.	16
Abb. 5:	Eicosanoidsynthese aus Arachidonsäure.	17
Abb. 6:	Biosyntheseweg der Resolve.	18
Abb. 7:	Zielstellungsschema.	30
Abb. 8:	Logo zum Projekt.	31
Abb. 9:	Studienlebensmittel.	32
Abb. 10:	Studiendesign.	34
Abb. 11:	Agarose-Gelelektrophorese.	39
Abb. 12:	Differenzen ausgewählter Fettsäuren in den Erythrozytenlipiden der ALA- und SDA-Gruppe.	69
Abb. 13:	Veränderungen ausgewählter Fettsäuren in den Erythrozytenlipiden der DHA-Gruppe.	70
Abb. 14:	Differenzen ausgewählter Fettsäuren in den Erythrozytenlipiden der LA-Gruppe.	72
Abb. 15:	Veränderungen des <i>n</i> -3-Index in den Erythrozytenlipiden nach 10-wöchiger Intervention innerhalb der Interventionsgruppen.	73
Abb. 16:	Zusammenfassung der Ergebnisse.	91
Abb. 17:	Summary of results.	95
Abb. A-1:	Durchschnittlich tägliche Aufnahme an kcal durch die Portion der Studienlebensmittel.	122

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verschiedene Apolipoproteine und ihre Funktionen.	8
Tabelle 2:	Einfluss einer Intervention mit <i>n</i> -3 PUFA auf die Blutlipide.	25
Tabelle 3:	<i>n</i> -3-PUFA Aufnahme Empfehlungen verschiedener internationaler Expertengremien für Erwachsene.	28
Tabelle 4:	Fettsäurenprofil ausgewählter Fettsäuren der verwendeten Studienöle.	31
Tabelle 5:	Fett-, ALA- und SDA-Gehalte in der Pilotwurst.	33
Tabelle 6:	Tägliche Aufnahme ausgewählter Fettsäuren durch die Interventionsprodukte.	35
Tabelle 7:	Tocopherolgehalte der Studienöle und Lebensmittel.	38
Tabelle 8:	Gewicht, BMI, Blutdruck, Blutlipide, Fetuin-A und hs-CRP zur Baseline und nach 10-wöchiger Intervention.	43
Tabelle 9:	Bewertung des Studienlebensmittel- Kriterium: Geschmack.	45
Tabelle 10:	Ergebnisse der Verzehrhäufigkeits-Protokolle eine Woche vor und während der letzten Woche der Interventionsperiode.	46
Tabelle 11:	Veränderung der Fettsäurenverteilung der Plasmalipide nach 10-wöchiger Intervention.	49
Tabelle 12:	Veränderung der Fettsäurenverteilung der Erythrozytenlipide nach 10-wöchiger Intervention.	52
Tabelle 13:	Tocopherolgehalte im Plasma zur Baseline und nach 10-wöchiger Intervention mit den verschiedenen Studienprodukten.	53
Tabelle 14:	Adhäsionsmoleküle im Plasma vor und nach 10-wöchiger Intervention.	55
Tabelle 15:	Ausgewählte Marker der Inflammation im Plasma vor und nach 10-wöchiger Intervention.	56
Tabelle 16:	Arachidonsäure-Metabolite nach Vollblutstimulation zur Baseline und nach 10-wöchiger Intervention.	59
Tabelle 17:	Fettsäurenverteilung in den Erythrozyten Lipiden in der 2. Phase nach 10-wöchiger Intervention.	62

Tabelle 18:	Anzahl der sportlich aktiven Probanden und deren Intensität.	65
Tabelle A-1:	Äußere Phase der O ₁ /W/O ₂ -Emulsion für das Studienlebensmittel Filinchenwaffel mit Schokofüllung (% FAME).	109
Tabelle A-2:	Studien-Brötchenrezeptur	110
Tabelle A-3:	Kalorimetrische Bestimmung der einzelnen Studienlebensmittel.	111
Tabelle A-4:	Verteilung der SNP auf das Probandenkollektiv.	112
Tabelle A-5:	<i>P</i> -Werte der Einfaktoriellen Anova der LA-Gruppe.	114
Tabelle A-6:	<i>P</i> -Werte der Einfaktoriellen Anova der ALA-Gruppe.	116
Tabelle A-7:	<i>P</i> -Werte der Einfaktoriellen Anova der SDA-Gruppe.	118
Tabelle A-8:	<i>P</i> -Werte der Einfaktoriellen Anova der DHA-Gruppe.	120

1 Einleitung

Die häufigste Todesursache weltweit stellen die Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) dar. Im Jahr 2012, sind von den insgesamt 55,8 Millionen Todesfällen weltweit, circa 17,5 Millionen Menschen an den Folgen der HKE verstorben (WHO, 2015). Unter diesem Begriff werden die Erkrankungen des Herzens, der Gefäße im Gehirn und den generellen Blutgefäßen, zusammengefasst. Es gibt verschiedene Formen der HKE, wie beispielsweise die Arteriosklerose oder die angeborenen Herzerkrankungen, die rheumatische Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen. Einige der Risikofaktoren für HKE können durch den Menschen teilweise modifiziert sowie durch die Veränderung des individuellen Verhaltens minimiert werden. Die Nahrungsaufnahme steht ebenso in Verbindung mit der Entwicklung oder Verminderung von Atherosklerose und HKE (MENDIS et al. 2011).

Die vorteilhaften Wirkungen von *n-3* langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LC-PUFA), insbesondere der Eicosapentaensäure (EPA, C20:5 *n-3*) und Docosahexaensäure (DHA, C22:6 *n-3*), in Bezug auf die kardiovaskuläre Gesundheit, konnten in zahlreichen Studien und Reviews (WANG und HARRIS 2006, BRESLOW 2006, DELGADO-LISTA et al. 2012, ELLULU et al. 2016) sowie in der Sekundärprävention bei kardiovaskulären Erkrankungen (VON SCHACKY 2006) gezeigt werden.

In der Fachliteratur konnte mehrfach eine positive Assoziation, durch die Applikation von *n-3* LC-PUFA zur unterstützenden Behandlung von chronisch inflammatorischen Erkrankungen, beschrieben werden (DAWCZYNSKI et al. 2009 und 2011, ITARIU et al. 2012, MARION-LETELLIER et al. 2015). Erhöhte Triglyceride (TAG, > 150 mmol/L) im Blut stellen einen unabhängigen Risikofaktor für HKE dar. Der Einsatz von *n-3* LC-PUFA, welche über eine Supplementation mit Fischölkapseln oder als Ethylester verabreicht werden, stellt eine mehrfach belegte Therapieform zur Senkung von TAG im Blut dar (KRIS-ETHERTON et al. 2002, WEI und JACOBSON 2011). Dabei beruht der TAG-senkende Effekt vermutlich in erster Linie auf der Förderung des Fettsäurenabbaus über peroxisomale β -Oxidation, die Hemmung der Lipogenese in die Leber und die Beschleunigung der TAG-Clearance aus dem Plasma (HARRIS et al. 2008). Darüber hinaus scheinen die *n-3* LC-PUFA weitere positive Effekte zu haben, wie die Reduzierung von Herz-Rhythmus-Störung, reduzierte arteriosklerotische Plaquebildung, Verringerung der Ad-

häsionsmolekülexpression, verminderte Entzündung und Verringerung des Blutdrucks durch die Relaxation von Stickoxid-Endothelzellen (KRIS-ETHERTON et al. 2002, MAEHRE et al. 2015). Hauptaufnahmequelle der physiologisch bedeutsamen langkettigen *n*-3 Fettsäuren EPA und DHA, in der humanen Ernährung, stellen fettreiche Kaltwasserfische wie Hering und Makrele dar. Aquakulturfische sind, in Abhängigkeit von den Fütterungsbedingungen, starken Variationen im Gehalt der *n*-3 LC-PUFA unterlegen. Es konnte teilweise gezeigt werden, dass Aquakulturfische erhöhte Gehalte an Linolsäure (LA, C18:2 *n*-6) und α -Linolensäure (ALA, C18:3 *n*-3) aufwiesen. Dies deutet auf eine mit pflanzlichen Ölen angereicherte Fischfutterverwendung hin. Aufgrund der Einschränkung der Bewegungsfreiheit der Aquakulturfische, im Vergleich zu ihren in Freiheit lebenden Arten, weisen diese einen höheren Fettanteil auf. Dieser ist bei schlechten Fütterungsbedingungen durch ein ungünstigeres *n*-6/*n*-3-Verhältnis im Fett gekennzeichnet (STROBEL et al. 2012). Weitere wichtige Quellen an EPA und DHA stellen die Algenöle dar. Durch die fortwährende Überfischung der Weltmeere und die kontinuierlich wachsende Weltbevölkerung, werden stetig Alternativen zum Fischverzehr gesucht, um die noch bestehenden Fischbestände zu schonen (SALEM und EGGERSDORFER 2015). Es gibt zahlreiche Landpflanzen, deren Samen ebenfalls nicht unbeträchtliche Mengen an *n*-3 Fettsäuren aufweisen. Jedoch enthalten diese lediglich die Vorstufen wie beispielsweise die ALA und/oder die SDA aber keine EPA und DHA. Die Ernährung der Populationen in den westlichen Ländern ist nach wie vor gekennzeichnet durch einen hohen Gehalt an *n*-6 Fettsäuren, gesättigten Fettsäuren (SFA) und einem verhältnismäßig niedrigen Gehalt an *n*-3 Fettsäuren (SIMOPOULOS 2008). In Anlehnung an die derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse wird deutlich, dass der gegenwärtige Verzehr von Fleisch weiterhin erhöht ist, dabei bestehen die Nahrungsfette hauptsächlich aus SFA (DGE e.V. 2012). Die Ernährungsempfehlungen für EPA und DHA, für europäische Erwachsene, liegen zwischen 250 - 500 mg/d (EFSA Journal 2012). In Deutschland (2012) lag die mediane Aufnahme von EPA und DHA bei 201 mg/d (Männer) bzw. 165 mg/d (Frauen) und somit unterhalb der Empfehlungen (DGE e.V. 2012). Es gibt eine Reihe von Gründen für eine geringe *n*-3-Zufuhr in der Bevölkerung, wie z.B. Abneigung gegen den Geschmack von Fisch, vegetarische oder vegane Lebensweise oder auch Armut.

2 Theoretische Grundlagen

Unter den HKE spielen vor allem die koronare Herzkrankheit (KHK) eine wichtige Rolle. Kennzeichnet ist die KHK durch eine Mangel durchblutung des Herzens, bedingt durch die Verengung der Herzkranzgefäße, welche im Laufe der Zeit, unter anderem, zu einem akuten Myokardinfarkt führen können (ROBERT-KOCH-INSTITUT 2009). Im Zuge der Prävention, Behandlung, Rehabilitation und Pflege entstanden in Deutschland im Jahr 2008 Kosten von insgesamt 254,3 Milliarden Euro. Mit einem Gesamtbetrag von 37 Milliarden Euro (14,5 %) bezogen sich die Hauptkosten auf die Behandlung von HKE (STATISTISCHES BUNDESAMT 2010). Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit in der Prävention, um die weitere Zunahme der HKE zu minimieren.

2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Krankheiten (CVD) umfassen Erkrankungen des Herzens, der Gefäße im Gehirn und der Blutgefäße. CVD können in verschiedenen Formen unterteilt werden. Hauptsächlich werden sie durch die Atherosklerose bedingt, dazu zählen ischämische Herzerkrankung oder KHK (z.B. Herzinfarkt), zerebrovaskuläre Erkrankungen (z.B. Schlaganfall) oder Erkrankungen der Aorta und Arterien. Die zugrundeliegenden Krankheitsprozesse finden in den Blutgefäßen statt und enden unter anderem in einem Herzinfarkt oder Schlaganfall (WHO, 2007). Die Atherosklerose ist ein komplexes Krankheitsgeschehen in den Blutgefäßwänden und entwickelt sich über einen langen Zeitraum. Über die Jahre hinweg, lagern sich Fettpartikel und Cholesterol innerhalb des Lumens der mittleren und großen Blutgefäße (Arterien) an. Diese Ablagerungen (Plaques) führen dazu, dass die zuvor glatten und elastischen Gefäßwände Unregelmäßigkeiten aufweisen und das Blutgefäßlumen abnimmt. Begingt dadurch, wird der Blutfluss ungünstig beeinflusst. Im Laufe der Zeit kann eine Plaqueruptur auftreten und infolgedessen ein Blutgerinnsel entstehen, welches zu einem Herzinfarkt bzw. einem Schlaganfall führen kann (ROSS, 1999; GRAHAM et al. 2007).

2.1.1 Pathogenese der Atherosklerose

Die Arterienwände bestehen aus der äußeren Schicht, die Adventitia, gebildet aus Fibroblasten, der mittleren Schicht (Media), aus kontraktiven glatten Muskelzellen und der Intima, bestehend aus Endothelzellen (LORKOWSKI und CULLEN 2007, Abb. 1).

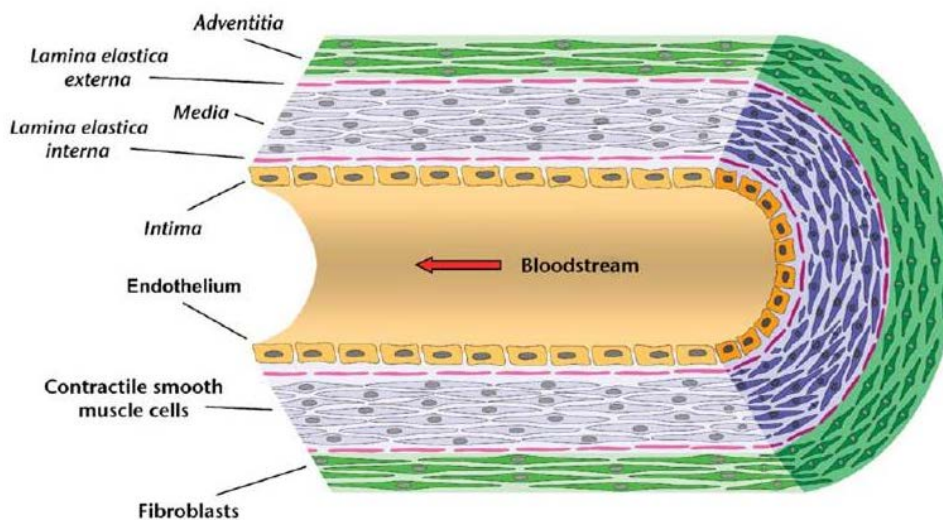


Abb. 1: Morphologie einer normalen Arterie (Lorkowski und Cullen 2007).

Die einzelnen Schichten werden jeweils von der Lamina elastica interna und externa getrennt. Durch die Endothelzellen wird eine physiologische und gleichzeitig selektive Barriere zwischen dem Blut und der Innenschicht der Arterienwand gebildet. Pathophysiologische Stimuli können eine endotheliale Dysfunktion zur Folge haben und Auslöser für entzündliche Prozesse in der Gefäßwand sein. Bedingt durch einen chronischen Verlauf dieser Stimuli können umfangreiche morphologische Veränderungen auftreten, wie beispielsweise die adaptive Verdickung der Intima, durch Ablagerungen von Cholesterol und fibrotischen Material, der Verlust der Elastizität, die Reduktion des Gefäßlumens und die Aufweitung des Gefäßdurchmessers. Ebenso können exogene Stimuli eine endotheliale Dysfunktion bedingen, wie beispielsweise Umweltgifte (Dioxine, Polychlorierte Biphenyle (PCB)) und ein ungesunder Lebensstil. Krümmungen, Abzweigungen und Gefäßkreuzungen können ebenso zu einer Erhöhung der Belastung der Intima führen, indem es zu Verwirbelungen des Blutstromes kommen kann und somit zu niedrigen und hohen Scherkraftbelastungen (Wallert et al. 2014). Der Verlust der selektiven Endothelbarriere, bedingt durch die endotheliale Dysfunktion, stellt einen wichtigen Faktor in der Artherogense dar (LIBBY et al. 2011). Dadurch wird

es beispielsweise dem low-density-lipoprotein (LDL)-Cholesterol ermöglicht, in die Arterienwand zu migrieren. Innerhalb dieser, ist das LDL-Cholesterol leicht oxidierbar. In vitro Studien haben gezeigt, dass Makrophagen, Endothelzellen und glatte Muskelzellen die Oxidation und die enzymatische Modifikation von LDL-Cholesterol unterstützen können. Makrophagen beispielsweise produzieren Lipoxygenasen, induzieren Stickstoffmonoxid-Synthase und andere Enzyme welche zur Oxidation von LDL-Cholesterol führen können. Bedingt durch die oxidierten Partikel, wird das Gewebe geschädigt, indem eine Kaskade von Immun- und Entzündungsreaktionen ausgelöst wird. Begleitet wird die Immunkaskade durch eine erhöhte Expression von Glykoproteinen, wie P- und E-Selektin und Adhäsionsmoleküle, wie die vascular-cell-adhesion molecule 1 (VCAM-1) und die intercellular-adhesion molecule 1 (ICAM-1), die wiederum die Adhäsion von Leukozyten (insbesondere Monozyten und T-Lymphozyten) in die Arterienwand fördern. Unter dem Einfluss von beispielsweise monocyte chemotactic Protein 1 (MCP-1) und Interleukin-8 (IL-8) migrieren adhärente Monozyten in den subendothelialen Bereich. Durch die Wirkung mehrerer Zytokine differenzieren sich die Monozyten zu Makrophagen, die phagozytischen Zellen des Immunsystems. Makrophagen bilden eine Reihe von Scavenger-Rezeptoren (SR) (z.B. SR-A, SR-B1), Cluster of Differentiation (CD) 36 und CD68 auf ihrer Oberfläche, zur Elimination pathogener und apoptotischer Zellen. Die SR der Makrophagen spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung der Atherosklerose, indem diese über Rezeptor-vermittelte Endozytose, bevorzugt oxidiertes LDL-Cholesterol (oxLDL) aufnehmen (ZANI et al. 2015). Diese Aufnahme der oxLDL-Partikel unterliegt keiner negativen Feedbackregulation. Makrophagen sind nicht in der Lage das aufgenommene Cholesterol abzubauen. Infolge dessen, kommt es zur massiven Akkumulation und somit zu einer Konstitutionsveränderung der Makrophagen zu Schaumzellen. Dies führt schließlich zur Apoptose der Schaumzellen und zur Anhäufung eines nekrotischen Lipidkerns. Diese Mechanismen bedingen eine Volumenzunahme der Läsion über die Jahre. Dies führt zu einer weiteren Verengung des Gefäßes. Die Zellen der glatten Muskulatur der Intima sind ebenso in der Lage über SR modifiziertes LDL-Cholesterol aufzunehmen und die Schaumzellbildung voranzutreiben. Des Weiteren bietet das geschädigte Endothel keinen Schutz vor der Migration glatter Muskelzellen aus dem vaskulären Bereich. Im Laufe der Jahre kann es zum Aufbruch der Läsion kommen, wodurch ein Thrombus entstehen kann, initiiert durch den Gerinnungsprozess. Zusammenfassend sind zwei Prozesse für die Gefäßverengung verantwortlich. Zum einen die Migration der glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima und

die damit verbundene Proliferation und Produktion extrazellulärer Matrix Proteine und zum anderen, die Monozyteneinwanderung mit anschließender Reifung zu Makrophagen und die Aufnahme von modifizierten LDL-Cholesterol, bis hin zur Schaumzellenbildung und zur Apoptose. Die Komplikationen, die bei bestehender Atherosklerose auftreten, sind nicht beschränkt auf die Reduktion des Gefäßlumens oder den vollständigen Verschluss des Gefäßes. Das Aufbrechen einer Läsion kann durch die Bildung eines Thrombus im Blutkreislauf andere und kleinere Arterien verschließen und je nach Lokalisation des Verschlusses einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall, durch die Minderversorgung an Sauerstoff des nachfolgenden Gewebes, bedingen (LORKOWSKI und CULLEN 2007).

2.1.2 Risikofaktoren

Der Entstehungsprozess der Atherosklerose ist langwierig, multikausal und kann schon in der Kindheit bzw. Jugend seinen Ursprung finden. Es gibt verschiedene Risikofaktoren, welche die Entstehung begünstigen können. Diese werden klassisch, in modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren, eingeteilt. Zu den unbeeinflussbaren zählen beispielsweise das Alter, familiäre Disposition, Geschlecht und die genetischen Veranlagungen. Zu den teilweise modifizierbaren Risikofaktoren zählen, dass Rauchverhalten, Übergewicht bzw. Adipositas, psychischer Stress, geringe körperliche Aktivität sowie die Ernährungsweise (WHO, 2007). Die arterielle Hypertension, erhöhtes LDL-Cholesterol, niedriges high-density-lipoprotein (HDL)-Cholesterol, hohe TAG, hohes Lipoprotein a (Lp(a)) und Diabetes mellitus zählen zu den metabolischen Risikofaktoren. Verhaltens- und metabolischen Risikofaktoren leisten einen wichtigen Beitrag zur Entstehung der Atherosklerose (MENDIS et al. 2011, LORKOWSKI und CULLEN 2007, MAEHRE 2015).

2.2 Hypertriglyzeridämie

Im Gegensatz zu anderen Risikofaktoren, wie beispielsweise das Cholesterol, weisen die TAG-Gehalte im Plasma eine hohe individuelle Variabilität auf (BOULLART et al. 2012). Die klassische Messung der Plasma-TAG erfolgt nach einer 12-stündigen Fastenperiode. Hypertriglyzeridämie wird definiert als ein zu hoher Gehalt an TAG im Blut. TAG-Gehalte $< 1,7$ mmol/L (< 150 mg/dL), im nüchternen Zustand, gelten als Normalwerte (MILLER et al. 2011). Per se scheinen erhöhte TAG-Gehalte im Plasma keine direkte atherogene Wirkung zu ha-

ben, vielmehr ihre Assoziation mit den atherogenen Lipoproteinen und Apolipoprotein CIII (ApoC-III) (PIRILLO und CATAPANO 2015).

Um die Lipide im hydrophilen Blut zu transportieren, stehen Lipoproteine zur Verfügung. Zu den Lipiden zählen hauptsächlich die veresterten Cholesterole, die TAG und die Phospholipide. Die hydrophoben TAG und die Cholesterolester befinden sich dabei hauptsächlich im Partikelkern, hingegen die amphipathischen Phospholipide und das unveresterte Cholesterol sowie die Apolipoproteine (Apo) B und eine Vielzahl von anderen Proteinen an der Partikeloberfläche lokalisiert sind. Die Apolipoproteine werden in verschiedene Formen unterteilt. Hauptsächlich wird in Apo AI, B-48, B-100, C und E unterschieden (Tabelle 1, IRSHAD und DUBEY 2005). Die Bildung der Apolipoproteine erfolgt in der Leber und im Dünndarm. Sie sind in der Lage von einem Lipoprotein auf ein anderes übertragen zu werden. Einzige Ausnahmen stellen das ApoB-48 und ApoB-100 dar, welchen diese Eigenschaft verwehrt ist. Die Zusammensetzung der Plasmalipoproteine (HDL-, LDL-, very-low-density-lipoprotein (VLDL)-Cholesterol, Chylomikronen) variiert im Anteil an Protein, Phospholipiden, Cholesterol, Cholesterolester, TAG sowie der Dichte und der Größe. Die Chylomikronen (85 %) und das VLDL-Cholesterol (50 - 80 %) enthalten den größten Anteil an TAG. Das LDL-Cholesterol setzt sich aus circa 10 % TAG zusammen, hingegen weist das HDL-Cholesterol mit unter 4 % den niedrigsten Gehalt auf (HUSSAIN 2000). Im Blutplasma können die Oberflächenlipide und die im Kern der Lipoproteine enthaltenen Lipide, auf andere Lipoproteine übertragen werden. Der Transfer von TAG, VLDL-Cholesterol und Chylomikronen, auf LDL- und HDL-Cholesterol findet gleichzeitig mit dem Rücktransfer von Cholesterolestern aus LDL- und HDL-Cholesterol, auf LDL-Partikel, durch das Vorhandensein von Cholesterolester-Transferprotein (CETP), statt. Die eigentliche atherogene Wirkung erhöhter TAG-Gehalte im Plasma ist vermutlich durch die Remnant-Partikel bedingt, da diese, als Konsequenz des Lipidaustauschs mit HDL-Cholesterol, zirkulieren und Cholesterolester aufnehmen. Somit entstehen erhöhte Cholesterolgehalte in den Remnants (BOULLART et al. 2012).

Tabelle 1: Verschiedene Apolipoproteine und ihre Funktionen. (Modifiziert nach IRSHAD und DUBEY 2005)

Apolipoprotein	Funktion
Ai	Aktivator für Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (LCAT), Bindung an HDL-Rezeptoren
B-48	Chylomikronenstrukturprotein, Resorption von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen aus der Nahrung
B-100	Domäne zur Bindung an LDL-Rezeptor, Strukturprotein für LDL-Cholesterol und VLDL-Cholesterol, Sekretion von TAG und Cholesterol aus Leber und Dünndarm
C	Dient der Lipoproteinlipase (LPL), VLDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol und Chylomikronen als Cofaktor und als Ligand für den Cholesterolstoffwechsel
E	Dient als Ligand für die Endozytose in der Leber und als Strukturprotein von Chylomikronen, VLDL-Cholesterol, Intermediate-density-lipoproteins (IDL) und HDL-Cholesterol, Ausschleusung von Cholesterol aus peripheren Zellen

2.2.1 Transport von Nahrungslipiden

Nach der Mahlzeit werden durch die Lipasen aus dem Magen und dem Pankreas die Nahrungsfette in kleinere Bestandteile zerlegt. Die Nahrungsfette und die anderen lipophilen Bestandteile werden durch Gallensäuren zu Mizellen verpackt, über diese sie anschließend in die Enterozyten über einen aktiven Transport aufgenommen werden können. Die Resorption findet hauptsächlich im Duodenum und Jejunum statt. Freie Fettsäuren können passiv durch die Membran diffundieren. Anschließend werden die Mizellen in den Enterozyten zu Chylomikronen verpackt. Diese können im Anschluss in das lymphatische System sezerniert werden. Über den Ductus thoracicus gelangen die Chylomikronen in die Blutbahn. Die Chylomikronen enthalten über den systematischen Kreislauf die Apolipoproteine CII, CIII und E. ApoCII wird im Plasma sezerniert und ist Bestandteil von VLDL-Cholesterol und den Chylomikronen. Weiterhin ist ApoCII der Cofaktor der Lipoproteinlipase (LPL). Das ApoCIII ist hauptsächlich an VLDL-Cholesterol enthalten und dient der Verzögerung des Abbaus von TAG-reichen-Partikeln. ApoE dient der Unterstützung der Lipolyse. Die im Chylomikronenkern enthaltenen TAG binden das Glycosylphosphatidylinositol-anchored HDL-binding Protein 1 (GPIHBP1) auf dem Endothel der kleinen Blutgefäße (Young et al. 2007). Nach der Aktivierung durch ApoCII werden die TAG durch die Lipoproteinlipase vor allem im Fettgewebe,

Herz und Skelettmuskulatur hydrolysiert. Die Chylomikronen haben nur eine kurze Verweildauer und werden schnell metabolisiert (STALENHOEF et al. 1984). Durch die Hydrolyse der TAG aus den Lipoproteinen durch die Lipoproteinlipase werden diese als Energielieferant in Muskeln (freie Fettsäuren) bzw. zur Speicherung als TAG im Fettgewebe genutzt. Der endogene Transport von Lipiden erfolgt zunächst über das VLDL-Cholesterol. Dieses entstammt dem Endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten (BOULLART et al. 2012). Die VLDL-Partikel sind reich an TAG, die aus der Kombination von Glycerin und den Fettsäuren aus dem Plasma bestehen, oder durch Neusynthese in der Leber generiert wurden. Das ApoB100 und die Phospholipide bilden die Oberfläche der VLDL-Partikel. Das Zusammenfügen und die anschließende Sekretion von VLDL-Cholesterol durch die Leber ist ein komplexes Geschehen. Ist das VLDL-Cholesterol ins Plasma gelangt, wird es durch die LPL hydrolysiert, dadurch entstehen kleinere und dichtere VLDL-Partikel und anschließend IDL-Cholesterol. Circa 50 % der IDL-Partikel werden nicht durch die Leber metabolisiert und können zum LDL-Cholesterol aufgebaut werden (BOULLART et al. 2012).

2.2.2 Ernährungssituation

In den letzten Jahrzehnten haben sich die Ernährungsgewohnheiten stark verändert. Ein Vergleich mit der vorindustriellen Periode zeigt eine Verschiebung zu Gunsten der SFA, *n*-6- und *trans*-Fettsäuren und auf der anderen Seite einen Rückgang, beziehungsweise eine Stagnation der *n*-3-Fettsäuren Zufuhr (SIMOPOULOS 2008). Aktuell gibt es einen rückläufigen Verbrauch von pflanzlichen Fetten (einschließlich Margarine) und Butter. Der Fleischverzehr hingegen ist immer noch hoch und liegt, vor allem bei den Männern, über den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) e. V. von 300 - 600 g pro Woche. Somit besteht die tägliche Gesamtfettzufuhr zu großen Anteilen aus SFA. Im Vergleich dazu, ist die Zufuhr an PUFA dreifach geringer. Nach wie vor ist es das Bestreben der DGE, die Bevölkerung weiterhin für ein gesünderes Essverhalten zu sensibilisieren und die Aufnahme von SFA über ungesunde Lebensmittel zu reduzieren (DGE e.V. 2012). Ebenso ist die Gesamtfettzufuhr mit 38 Energieprozent (En%) zu hoch und übersteigt den Richtwert um 8 %. Die tägliche Zufuhrempfehlung für EPA und DHA in Europa liegt bei gesunden Erwachsenen zwischen 250 - 500 mg/d (EFSA Journal 2012). Die Integration der Seefischempfehlungen von 70 g (fettreicher Seefisch) bzw. 80 - 150 g (fettarmer Seefisch) pro Woche wird nach wie vor nicht erreicht. Daher ist es wichtig, Alternativen zu finden, welche die Aufnahme von *n*-3 LC-PUFA

fördern. Für den geringen Fischverzehr bzw. die geringe Zufuhr an EPA und DHA können mehrere Ursachen ausschlaggebend sein. Es gibt Aversionen gegen den Geruch und den Geschmack von Fisch, ebenso wird durch den Verzehr von fettarmem Fisch wenig EPA und DHA zugeführt. Als vegetarische Alternative zum Fischverzehr bieten die pflanzlichen Speiseöle zumindest eine Grundlage für die *n*-3 PUFA-Aufnahme. Jedoch sind die physiologisch aktiven Fettsäuren EPA und DHA in keinem terrestrischen Speiseöl enthalten, sondern lediglich ihre Vorstufen. Je nach Gehalt und Fettsäurezusammensetzung variieren diese Öle ebenfalls im Geschmack sehr stark. Leinöl (zum Teil) und insbesondere das Echiumöl sind per se, durch ihre geschmackliche Intensität, nur bedingt geeignete Öle zur Zubereitung von Salaten und anderen Speisen. Dadurch finden sie zumeist wenig Anwendung und werden in sehr geringen Mengen eingesetzt.

2.3 Gesättigte Fettsäuren (SFA) und ihr Beitrag zum kardiovaskulären Risiko

Tierische Fette wie Fleisch und Wurstwaren, ebenso fettreiche Milchprodukte, bestimmte pflanzliche Öle wie Palmöl, Kokosöl und Kakaobutter sowie verarbeitete Produkte (Kekse, Kuchen, Pizza, Fast Food usw.) sind eine Hauptquelle der SFA. Ein hoher Wurstverzehr geht mit einer gesteigerten Aufnahme an SFA einher. Circa 30 - 40 % des Gesamtfettes in tierischen Erzeugnissen setzen sich aus SFA zusammen. Zumeist besteht der Gesamt-SFA-Gehalt aus 15 - 25 % Palmitinsäure (C16:0), 10 - 20 % Stearinsäure (C18:0), 0,5 - 1 % Myristinsäure (C14:0) und aus weniger als 0,5 % Laurinsäure (C12:0). In natürlichen Fetten sind vor allem Palmitinsäure (C16:0) und Stearinsäure (C18:0) universell vertreten. Laurinsäure (C12:0) kommt in größeren Mengen in Kokosnüssen (39 - 54 %) vor. Myristinsäure (C14:0) und weitere kurzkettigen Fettsäuren, wie Buttersäure (C4:0), haben einen Anteil von circa 10 % im Milchfett (RIOUX und LEGRAND 2007). Die Ernährungsempfehlungen besagen, dass die Aufnahme an SFA nicht mehr als circa 7 - 10 % der Nahrungsenergie betragen sollte (DGE e.V.). Aus dem Ernährungsbericht 2012, basierend auf den Daten der Nationalen Verzehrsstudie II, geht hervor, dass in Deutschland mit 16 En% (Männer) und 15 En% (Frauen) im Median die Aufnahme von SFA immer noch über den Empfehlungen liegen. Die SFA stehen in Verbindung, die Cholesterolverwerte im Blut ungünstig zu beeinflussen, indem es zu einem Anstieg des LDL-Cholesterols kommt. Jedoch gibt es Unterschiede zwischen den SFA. Hierbei stehen vor allem die mittelkettigen Fettsäuren im Fokus, wie Laurinsäure (C12:0), Myristinsäure (C14:0) und Palmitinsäure (C16:0). Die aktuellen evidenzbasierenden Leitlinien der DGE e.V.

(2015) zum Thema Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten kommen ebenfalls, aufgrund der Datenlage zu dem Schluss, dass die in der Nahrung enthaltenen SFA das LDL-Cholesterol und dadurch ebenso das Gesamtcholesterol im Plasma steigern. Eine Reduktion, von mit der Nahrung zugeführten SFA, führte zu einer Plasmacholesterolsenkung (DGE e.V. 2015). Cholesterol, welches über die Nahrung aufgenommen wird, führt zu einer geringen Erhöhung des Plasmacholesterols, ebenso die in der Nahrung enthaltenen SFA, welche jedoch wesentlich größeren Einfluss auf die Erhöhung des Plasmacholesterins haben. Die Zufuhr von PUFA führt zu plasmacholesterolsenkenden Effekten (LICHTENSTEIN et al. 2006). Der Austausch von SFA durch PUFA ohne Verringerung der täglichen Gesamtfettaufnahme ist assoziiert mit einer leichten Reduktion des kardiovaskulären Risikos (HOOPER et al. 2011). Die Ergebnisse einer gepoolten Analyse von 11 prospektiven Kohorten Studien zeigten, eine Reduktion des koronaren Risikos um 13 %, durch den Ersatz von SFA durch PUFA. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Daten aus randomisierten kontrollierten Studien. Der Austausch von SFA durch einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA) oder Kohlenhydrate, erhöhte hingegen die Gefahr an einem nicht-tödlichen Myokardinfarkt zu erkranken. Die Quellen der zum Austausch eingesetzten MUFA entstammten tierischen Fetten und einige Kohorten differenzierten die MUFA nicht von deren enthaltenen *trans*-Fettsäuren, so dass der Effekt per se nicht der Substitution von MUFA im Allgemeinen zugeschrieben werden kann, da es nicht auszuschließen ist, dass das Resultat von den eingesetzten verarbeiteten und tierischen Lebensmittel entstammen könnte, da die pflanzlichen MUFA nicht betrachtet wurden (DE SOUZA et al. 2015). Aktuell hat die Meta-Analyse von CHOWDHURY et al. 2014, welche sich mit der Assoziation von Fettsäuren (aus der Nahrung, im Blut zirkulierend oder durch Supplementation) mit dem koronaren Risiko befasst, großes Diskussionspotential geliefert. Aus den Daten wurde von den Autoren geschlussfolgert, dass aktuell kein eindeutiger Hinweis existiert, welcher die Empfehlung unterstützt, dass sich die Fettaufnahme aus einem hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) und einem möglichst niedrigen Anteil an gesättigten Fettsäuren (SFA) zusammensetzen sollte. Jedoch zeigte sich ein inverser Zusammenhang des relativen Risikos (RR) bei der Betrachtung der *n*-3-LC-PUFA Aufnahme und koronaren Ereignissen aus prospektiven Kohortenstudien (RR. 0,87 [CI 0,78 - 0,97]). Eine Senkung des RR wurde bei der Analyse der Fettsäurezusammensetzung der Blutlipide (*n*-3-LC-PUFA sowie die ALA) für koronare Ereignisse gezeigt. Ebenso wurden die Daten des Einflusses der SFA auf das kardiovaskuläre Risiko von den Au-

toren nicht exakt differenziert, wodurch es zu der fehlerhaften Schlussfolgerung kam. DAWCZYNSKI et al. (2015) konstatieren, dass keine Unterscheidung zwischen den SFA-Quellen vorgenommen wurde und die SFA aus Milchfett (C15:0 und C17:0) mit den übrigen SFA gemeinsam betrachtet wurden. Die undifferenzierte Betrachtung der SFA ist irreführend, da die SFA aus Milchfett positive Wirkungen aufweisen und verhältnismäßig zu marginalen Gehalten (0,5 - 1 %) in den Phospholipiden vorkommen, hingegen die SFA aus Quellen wie Kokosöl oder Palmfett (C16:0 und C18:0) den hauptsächlich Anteil an SFA in Phospholipiden darstellen (50 - 60 % und 20 - 40 %) (WARENSJÖ et al. 2004, 2010; BASSETT et al. 2013)). Des Weiteren zeigten DAWCZYNSKI et al. (2015) dass zwei Studien (Vasterbotten Intervention Program (VIP) und Northern Sweden Health and Disease Study (NSHDS)) in die Auswertung von Chowdhury et al. (2014) involviert wurden, welche sich als ungeeignet darstellten, da eine der Studien in den Ergebnissen der anderen einbezogen wurde und diese Studien nur die ungeradzahligen SFA aus Milch- und Wiederkäuerfett in Bezug auf das Auftreten eines Myokardinfarkts betrachteten. Die Autoren fanden eine negative Assoziation zwischen der Aufnahme von Milchfett und dem Auftreten eines Myokardinfarkts (WARENSJÖ et al. (2004, 2010). Durch die Wiederholung eines Teils der Meta-Analyse von CHOWDHURY et al. 2014 konnten DAWCZYNSKI et al. (2015) deutlich die positive Assoziation zwischen den SFA-Gehalten in den Plasmalipiden und dem Auftreten koronarer Ereignisse aufzeigen (RR, 1,21 [CI, 1,04 – 1,40]; Abb. 2). Weiterhin wiesen die Autoren darauf hin, dass aufgrund der unterschiedlichen physiologischen Wirkung der SFA aus dem Milchfett, im Vergleich zu einem regelmäßigen Verzehr von C16:0 und C18:0, keine gepoolte Analyse stattfinden kann. Viel mehr ist die Betrachtung einzelner SFA auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse von entscheidender Bedeutung.

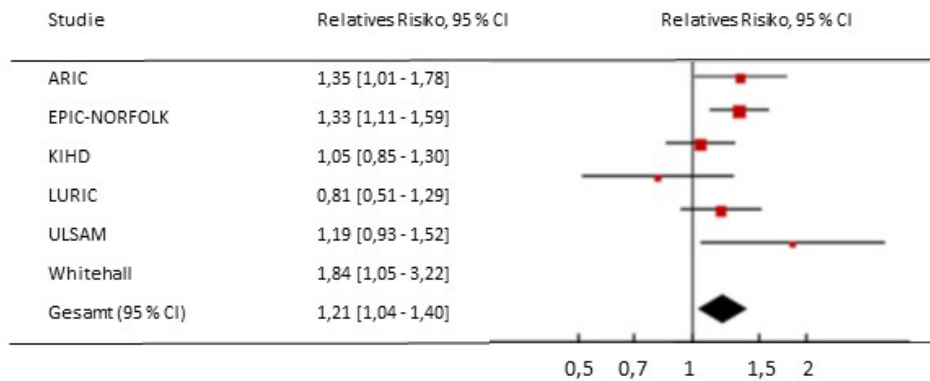


Abb. 2: Relative Risiken in den entsprechenden Kohortenstudien für koronare Ergebnisse im Zusammenhang mit den gesamten SFA-Gehalten im Blut. ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; EPIC-NORFOLK, European Prospective Studies into Cancer-Norfolk; KIHD, Kuopio Ischaemic Heart Disease Study; LURIC, The Ludwigshafen and Cardiovascular Health; ULSAM, Uppsala Longitudinal Study of Adult Men; Whitehall, Whitehall Study of London Civil Servants; CI, Konfidenzintervall.

2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA)

Die ALA ist mit drei Doppelbindungen im Molekül und ihren 18 Kohlenstoffatomen, neben der LA, für den menschlichen Organismus essentiell, beide müssen somit über die Nahrung aufgenommen werden (LEAF 2008). Über bestimmte Enzymsysteme (Elongasen und Desaturasen) können aus der ALA die langkettigen *n*-3-Fettsäuren mit einer höheren Anzahl an Doppelbindungen synthetisiert werden. Jedoch konkurrieren die Fettsäurenfamilien der *n*-3 und *n*-6 Fettsäuren um dasselbe Enzymsystem. Dies führt, bei einem übermäßigen Anteil an *n*-6 PUFA in der Nahrung, zu einer inadäquaten Bildung der *n*-3 LC-PUFA, sodass ein gesteigerter Bedarf der *n*-3 PUFA über die Nahrungsaufnahme entsteht. Die ALA wird hauptsächlich über pflanzliche Nahrung aufgenommen und befindet sich zu großen Anteilen in terrestrischen pflanzlichen Ölen, wie Leinöl und weniger in Sojaöl, Rapsöl und Walnussöl. Die länger-kettigen Derivate EPA und DHA werden vor allem über den Verzehr fettreicher Seefische und deren Verarbeitungsprodukte (Fischöl, Fischölkapseln) aufgenommen. Zu den wichtigsten Quellen für EPA und DHA gehören fettreiche Kaltwasserfische wie Makrele, Hering, Lachs und Thunfisch. Diese können EPA und DHA ebenfalls nicht selbst synthetisieren, nehmen diese aber über das Phytoplankton auf und speichern diese in ihrem Fettgewebe. Jedoch vergrößert sich jährlich das Problem der Überfischung, in Kombination mit der wachsenden Weltbevölkerung und dem steigenden Bedarf an Seefisch. Folglich wird die Deckung des Ta-

gesbedarfs an EPA und DHA über den Seefischkonsum stetig schwieriger. Alternative Quellen für EPA und DHA ist der Verzehr von Meeresalgen. Die Mikroalgen sind an Land in Photobioreaktoren kultivierbar und könnten wohlmöglich zur Entlastung der Wildwasserrisikofische beitragen (Ugwu et al. 2008).

2.4.1 Metabolismus der *n*-6- und *n*-3 Fettsäuren

Die essentielle ALA wird durch die Δ -6-Desaturase zur SDA, indem eine weitere Doppelbindung eingefügt wird. Der Δ -6-Desaturase kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da dieses das Schlüsselenzym in der Konkurrenz der *n*-6- und *n*-3 Fettsäuren, darstellt (Abb. 4). Ebenso wird es bei der Bildung von γ -Linolensäure (GLA, C18:3 *n*-6) aus LA benötigt. Im Vergleich zur LA, scheint eine höhere Affinität der ALA zur Δ -6-Desaturase zu bestehen, jedoch werden über die Nahrung wesentlich höhere Mengen an *n*-6 Fettsäuren, insbesondere LA, aufgenommen. SDA und die GLA werden über die Elongase zu Eicosatetraensäure (ETA, C20:4 *n*-3) bzw. Dihomo- γ -Linolensäure (DGLA, C20:3 *n*-6). Über die Δ -5-Desaturase werden aus ETA und der DGLA die biologisch aktiven Derivate EPA und AA gebildet. Durch die Wirkung der Enzyme Cyclooxygenasen (COX) und Lipoxygenasen (LOX) können aus der AA proinflammatorischen Eicosanoiden und Lipoxine gebildet werden und auf der anderen Seite aus der EPA die antiinflammatorischen Eicosanoide. Die EPA kann über weitere Desaturation und Elongation sowie über die β -Oxidation zu DHA metabolisiert werden. Aus der DHA und teilweise der EPA können verschiedene Lipidmediatoren synthetisiert werden, die sogenannten Resolvine, Maresine und Protektine, welche an der Auflösung einer Entzündung beteiligt sind (Qu et al. 2015).

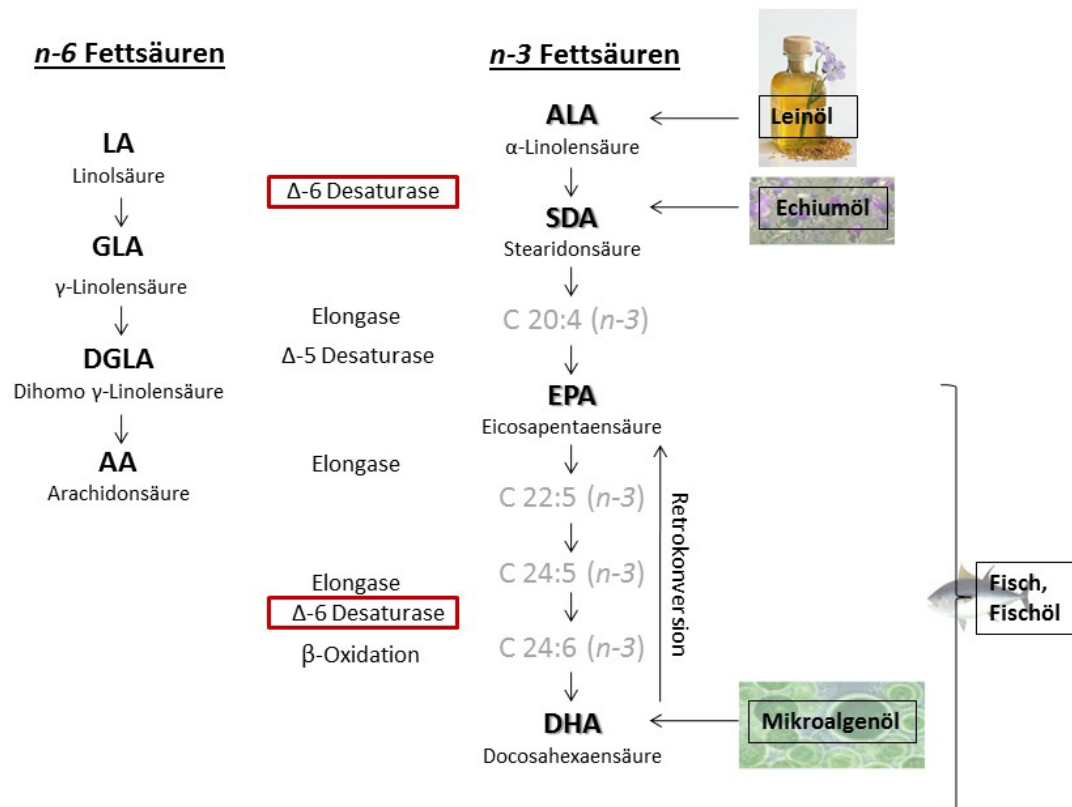


Abb. 3: Endogener Elongations- und Desaturationsweg der *n-6*- und *n-3*-Fettsäuren im Menschen (modifiziert nach Russo 2009).

2.4.2 Physiologie

Über die Nahrungsaufnahme induzierte Veränderungen in der Zellmembran beispielsweise, durch einen hohen Verzehr an *n-3* Fettsäuren, beeinflussen die Funktion der Zelle, in dem diese als wichtiger Bestandteil der Zellmembran in diese inkorporieren. Dadurch können, über die Interaktion mit Transkriptionsfaktoren und spezifischen Zellrezeptoren, zahlreiche Funktionen moduliert werden, wie die der Membranproteine, die zellulären Signaltransduktionen, durch Veränderungen der Membranfluidität und die Genexpression (SURETTE 2008, Abb. 5). Dabei wirken sich eine gesteigerte Aufnahme an *n-3* Fettsäuren positiv auf das Lipidprofil aus, in dem die hepatische Synthese von TAG gehemmt wird (HARRIS 1997).

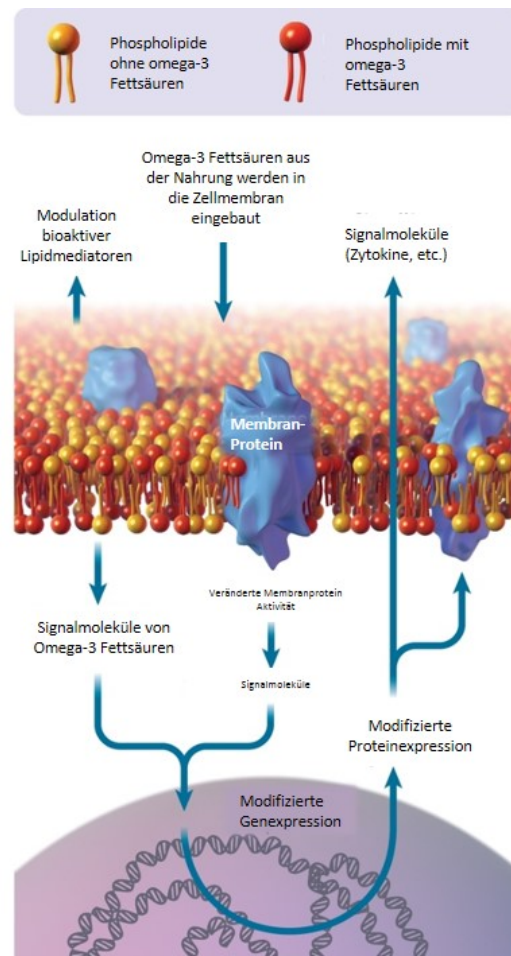


Abb. 4: Phospholipid-Doppelschicht mit eingebauten *n*-3-Fettsäuren. *n*-3-Fettsäuren können die Gen- und Proteinexpression modifizieren, die Membranprotein-Aktivität modulieren und dienen als Reservoir bioaktive Moleküle. Bild von: LIANNE FRIESEN und NICHOLAS WOOLRIDGE, modifiziert nach SURETTE (2008).

Ein positiver Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko wird durch die potenzielle antiarrhythmische, antiatherogene, antithrombotische, entzündungshemmende und Endothelzellen schützenden Effekte sowie der Verringerung des Blutdrucks erzielt (LAVIE et al. 2009). Besonders hohe Konzentrationen an den *n*-3 Fettsäuren EPA und DHA wurden in den Zellmembranen von Cerebrum und Herz nachgewiesen (LEAF 2008). Bei der Modulation des Entzündungsgeschehens stehen sich die *n*-3 und *n*-6 Fettsäuren ebenfalls wieder als Konkurrenten um die Enzyme gegenüber. EPA und AA sind die Ausgangssubstrate der Enzyme COX und LOX und bilden nach Oxidation die Eicosanoide, bestehend aus Prostaglandinen (PG), Thromboxanen (TX) und Leukotrienen (LT) sowie Hydroxyheptadecatriensäure (HHT), Hydroperoxyeicosatetraensäure (HPETE) und Hydroxyeicosatetraensäure (HETE). Zunächst erfolgt die Freisetzung der Fettsäuren DGLA, EPA und AA aus der Membran über Phospholipa-

sen (Abb. 6). Typischerweise besitzen Zellen, welche an den Entzündungsgesehen beteiligt sind, relativ hohe Mengen an AA, wohingegen die Gehalte an EPA vermindert sind. Dadurch steht mehr AA für die Eicosanoidsynthese proinflammatorischer Mediatoren zur Verfügung, hingegen aus DGLA und EPA, Eicosanoide mit weniger inflammatorischen Potential, bereitgestellt werden können (CALDER 2008, 2009).

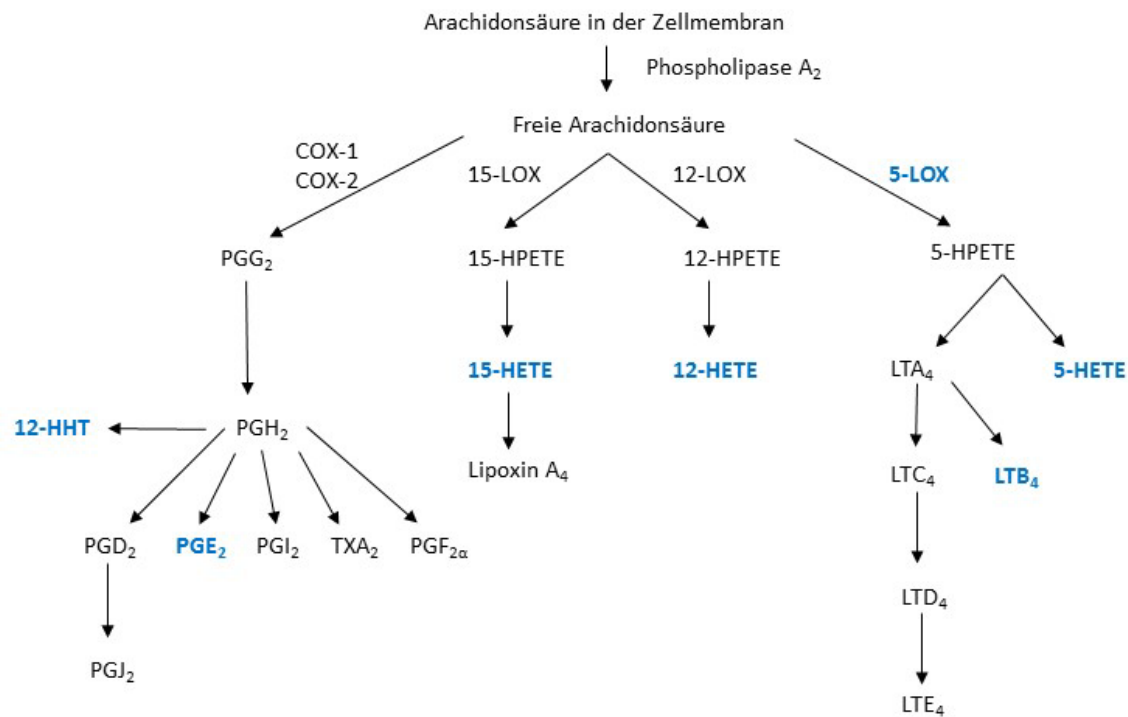


Abb. 5: Eicosanoidsynthese aus Arachidonsäure . COX , Cyclooxygenase ; HETE, Hydroxyeicosatetraensäure; HPETE, Hydroperoxyeicosatetraensäure; LOX, Lipoxygenase; LT ,Leukotrie ; TX, Thromboxane (modifiziert nach CALDER 2009).

Die beiden Haupt-Isoformen der COX, im Stoffwechsel der AA, stellen Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) dar. Beide bilden aus AA das Prostaglandin H2 (PGH₂), welches wiederum durch Synthesen, z.B. der cytosolischen Prostaglandin E-Synthase (cPGES) oder Thromboxan-Synthase (TxS), in weitere PG und TX umgewandelt werden (KORBECKI et al. 2014). PGE₂, ein wichtiges proinflammatorisches Prostaglandin, welches einige der Kardinalsymptome der Entzündung auslösen kann, ist hauptsächlich in Monozyten und Makrophagen lokalisiert. Aber gezeigt wurden auch anti-inflammatorische Effekte von PGE₂, wie beispielsweise die Hemmung von TNF_α oder IL-1, sowie das Inhibieren von COX bei einer akuten allergischen Reaktion. Genauso können PGE₂ auch verlangsamen auf die Auf-

lösung einer Entzündung wirken (LEVY et al. 2001). Ebenso kann die freie AA durch die LOX (15-LOX, 12-LOX und 5-LOX) zu weiteren proinflammatorischen Metaboliten konvertiert werden (Abb. 5). COX und 5-LOX werden ebenso zur Bildung der weniger inflammatorischen wirksamen Eicosanoide (PG und TX der 3er Serie und LT der 5er Serie) aus der EPA benötigt. Einige Studien konnten zeigen, dass eine erhöhte Einlagerung von *n*-3 LC-PUFA (EPA und DHA) in den Zellmembranen zu einer Reduzierung der aus AA gebildeten Eicosanoide führt (VOLKER et al. 2000; CALDER 2002, 2006). Die Resolve der D-Serie (Maresine und Protekine) können zur Auflösung einer Entzündung beitragen (SERHAN et al. 2015). Zur Bildung dieser potenten lokalen Docosanoide dient DHA als Vorstufe (SERHAN 2010). Ebenso ist EPA die Vorstufe der Resolve der E-Serie (Abb. 6).

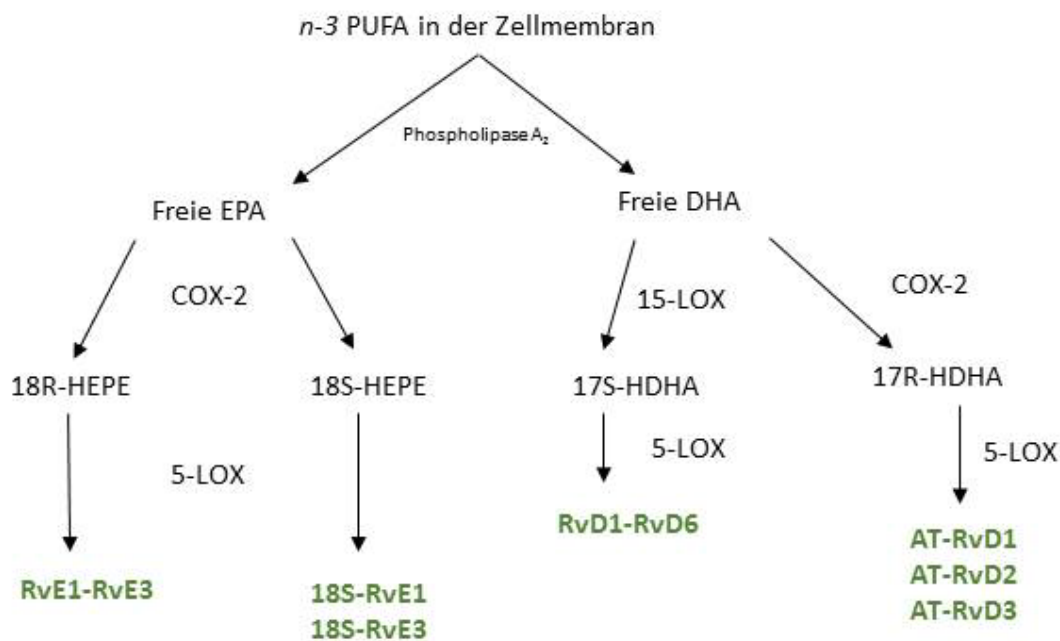


Abb. 6: Biosyntheseweg der Resolve. EPA, Eicosapentaensäure; DHA, Dokosahexaensäure; COX, Cyclooxygenase; LOX, Lipoxigenase (modifiziert nach Qu et al. 2015).

2.4.3 Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren durch die Supplementation verschiedener n-3 Fettsäuren

Modulation kardiovaskulärer Risikofaktoren durch die Supplementation von EPA

Epidemiologische und klinische Studien haben gezeigt, dass eine erhöhte Aufnahme von *n*-3 LC-PUFA eine protektive Wirkung auf die Sterblichkeit durch koronare Herzkrankheiten hat. Die Arbeitsgruppe von YOKOYAMA et al. (2007) untersuchten in einer randomisierten Studie die Auswirkungen einer EPA-Supplementation auf schwere koronare Ereignisse bei Patienten mit Hypercholesterolämie (JELIS-Studie). Dafür wurden 18.645 Patienten mit einem erhöhten Cholesterolspiegel im Blut von 6,5 mmol/L oder höher rekrutiert und in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe erhielt 1800 mg EPA/d als Ethylester mit Statinbehandlung (n = 9326) während die andere Gruppe nur Statine (n = 9319), erhielt. Ein Follow-up erfolgte nach 5 Jahren. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten schwerwiegender koronarer Ereignisse, einschließlich des plötzlicher Herztodes, tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt und anderen nicht-tödlichen Ereignisse, einschließlich instabiler Angina pectoris oder koronaren Bypass-Operation, festgelegt. Nach einem Follow-up von 4,6 Jahren wurde der primäre Endpunkt bei 262 (2,8 %) Patienten der EPA-Gruppe und 324 (3,5 %) der Kontrollgruppe ermittelt. Dies entspricht einer Verringerung von schweren koronaren Ereignissen um 19 %. Die LDL-Cholesterolkonzentration sank auf 4,7 mmol/L in beiden Gruppen, welches einer Reduktion von 25 % entspricht. Somit stellte die Verringerung des LDL-Cholesterols keinen signifikanten Faktor bei einer Verringerung des Risikos für schwere koronare Ereignisse dar. Hingegen konnten die instabile Angina pectoris und die nicht-tödlichen koronaren Ereignisse in der EPA-Gruppe deutlich reduziert werden. Das Auftreten eines plötzlichen Herztodes und Tod durch ein anderes koronares Ereignis unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Bei Patienten mit einer bestehenden Vorgeschichte eines koronaren Ereignisses, welche in der EPA-Gruppe behandelt wurden, reduzierte sich das Auftreten von schweren koronaren Ereignissen um 19 % (Sekundärprävention). Weiterhin wurden die TAG in der EPA-Gruppe um 9 % und in der Statin-Gruppe um 4 % reduziert (YOKOYAMA et al. 2007).

Modulation kardiovaskulärer Risikofaktoren durch die Supplementation von EPA kombiniert mit DHA

In einer randomisierten, doppelblinden Interventionstudie im cross-over Design, wurde der Effekt einer dosisabhängigen *n*-3 PUFA-Intervention auf die Konzentration von Apolipoproteinen, über einen Zeitraum von 8 Wochen ermittelt. Es wurden moderate Hypertriglyceridämiker ($n = 25$) mit 0 g/d EPA + DHA, 0,85 g/d EPA + DHA und 3,4 g/d EPA + DHA behandelt. Zwischen den Interventionen erfolgte eine 6-wöchige Auswaschphase. ApoB und ApoC-III wurden signifikant durch die Intervention mit 3,4 g EPA + DHA/d im Vergleich mit Placebo und der niedrig dosierten *n*-3-Intervention, gesenkt. Dies trifft auch auf das VLDL-Cholesterin zu. Weiterhin zeigte sich eine moderate Senkung der Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2) diese beeinflussen die Atherogenität zirkulierende Lipide und Lipoproteine. Eine Modulation der Lp-PLA2 katalysiert die Hydrolyse oxidierter Lipoproteine. Die Ergebnisse deuten darauf wohlmöglich daraufhin, dass 3,4 g EPA + DHA pro Tag Einfluss auf das atherosklerotische Plaquewachstum bei Patienten mit erhöhten TAG nehmen können (SKULAS-RAY et al. 2015).

RAUCH et al. (2010) untersuchten den Einfluss einer *n*-3 LC-PUFA-Intervention im Rahmen einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studie, auf das Auftreten eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt (OMEGA-Studie). Dabei wurden die *n*-3 LC-PUFA als Ethylester (460 mg EPA und 380 mg DHA/d für 1 Jahr) verabreicht oder 1 g Olivenölkapseln als Placebo. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten eines plötzlichen Herztodes festgelegt. Es wurden 3.851 Patienten rekrutiert, darunter 25,6 % Frauen mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren. Während eines Follow-ups von 365 Tagen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Placebogruppe, hinsichtlich des Auftretens des plötzlichen Herztodes und der Gesamtmortalität. Eine mögliche Ursache für das Ausbleiben eines Effektes könnte die Darreichungsform als Ethylester gewesen sein. Die Kapseleinnahme wurde zum Frühstückszeitpunkt festgelegt. Da die Fettaufnahme bei einem typischen deutschen Frühstück relativ gering ist, könnte dadurch die Bioverfügbarkeit herabgesetzt gewesen sein (SCHUCHARDT und HAHN 2013). Bei der Betrachtung der Blutlipide wurde jedoch eine signifikante Reduktion der TAG in beiden Gruppen gemessen, mit einem größeren Effekt in der Interventionsgruppe (RAUCH et al. 2010).

MAKI et al. 2014 zeigten in einer doppelblinden Interventionsstudie mit 93 gesunden Erwachsenen mit erhöhten TAG (150 - 499 mg/dL) eine Senkung der TAG-Spiegel durch eine Intervention mit DHA-reichen Algenöl (2,4 g DHA + EPA im Verhältnis 2,7/1) im vergleichbaren Umfang wie eine Fischölsupplementation (2,0 g DHA + EPA im Verhältnis 0,7/1) über einen Zeitraum von 14 Wochen (MAKI et al. 2014).

Eine neue Untersuchung mit dem Fokus auf der Docosapentaensäure (DPA, C22:5 *n*-3), nach Supplementation mit EPA und DHA, zeigt den Zusammenhang zwischen diesen Fettsäuren, Entzündungsparametern und der TAG-Konzentration. In der Studie von SKULAS-RAY et al. (2015) wurde der Gehalt an DPA in den Zellen der Erythrozyten (RBC) assoziiert mit den Markern für Entzündung (IL-6, TNF α , c-reaktives Protein (CRP)) und dem nüchtern TAG-Wert vor und nach einer Supplementation mit *n*-3 PUFA. Ebenso untersuchten sie einen möglichen Dosis-Wirkungseffekt einer *n*-3-Supplementation auf den DPA-Gehalt in RBC nach einer fünf-monatigen Behandlung mit Fischöl. Es zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Gehalt an DPA in den RBC und dem CRP und dem nüchtern TAG-Gehalt. Eine Supplementation mit EPA und DHA führte ebenso zu einer signifikanten Dosis-abhängigen Erhöhung von DPA in den RCB (SKULAS-RAY et al. 2015).

Modulation kardiovaskulärer Risikofaktoren durch die Supplementation von EPA, DHA und ALA

In einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 4.837 Patienten im Alter von 60 - 80 Jahren (78,2 % Männer, 21,8 % Frauen), mit einem kardiovaskulären Ereignis (Herzinfarkt), rekrutiert. Diese erhielten für den Zeitraum von 40 Monaten eine von vier Test Margarinen. Eine Margarine enthielt EPA und DHA (mit einer gezielten täglichen Einnahme von 400 mg EPA + DHA), eine zweite Margarine enthielt nur ALA (mit einer gezielten tägliche Einnahme von 2 g ALA), die dritte Margarine enthielt eine Kombination aus EPA, DHA und ALA, die vierte Margarine (Placebo) enthielt keine zusätzlichen Fettsäuren. Als primärer Endpunkt diente das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse. Während der Follow-up-Periode (40 Monate) kam es bei insgesamt 671 Patienten (13,9 %) zu schweren kardiovaskulären Ereignissen. Innerhalb der gebildeten Untergruppe von Frauen war die Intervention mit Margarine, angereichert mit ALA, im Vergleich zu Placebo und EPA + DHA, mit einer Reduktion in der Rate der kardiovaskulären Ereignisse assoziiert. Die geringen

Mengen an *n-3* PUFA, nahmen keinen signifikanten Einfluss auf die Blutfettwerte (KROMHOUT et al. 2010).

EGERT et al. (2009) untersuchten die Auswirkungen einer erhöhten Aufnahme von ALA, EPA oder DHA auf die Serumlipide und die LDL-Cholesterol-Fettsäurezusammensetzungen in einer kontrollierten Interventionsstudie im Paralleldesign. Es wurden 74 gesunde normolipidämische Probanden (Männer und Frauen) im Alter von 19 bis 43 Jahre rekrutiert und auf 3 Interventionsgruppen randomisiert. Sie erhielten entweder 4,4 g ALA (ALA-Gruppe), 2,2 g EPA (EPA-Gruppe) oder 2,3 g DHA (DHA-Gruppe) pro Tag für einen Zeitraum von 6 Wochen. Die Fettsäuren wurden als Fettsäurenethylester in Margarine als Ersatz des gewöhnlichen Brotaufstriches verabreicht. Die ALA-, EPA- oder DHA-Zufuhr führte zu einer signifikanten Anreicherung der spezifischen *n-3*-Fettsäuren in den LDL-Partikeln. Darüber hinaus stiegen die EPA-Gehalte in den LDL-Partikeln der ALA-Gruppe um 36 %, hingegen die DHA-Konzentration unbeeinflusst blieb. Die EPA Intervention führte zu einer zusätzlichen Anreicherung mit DHA um 24 %, während die DHA-Intervention die EPA-Konzentration anhob (249 %). Die Intervention mit ALA, EPA oder DHA konnten keinen Einfluss auf die nüchtern-Serumkonzentrationen von Gesamtcholesterol (TC) und LDL-Cholesterol erzielen. Jedoch sank die Nüchtern-Serumkonzentration der TAG in der EPA-, DHA- und ALA-Gruppe. Die DHA-Supplementierung führte zu einer signifikanten Erhöhung des HDL-Cholesterols. Damit wurde gezeigt, dass moderate Mengen an ALA, EPA und DHA zur Verbesserung der Lipidprofile von normolipidämischen Menschen beitragen können (EGERT et al. 2009).

Es gibt zahlreiche Studien, welche den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von *n-3*-LC-PUFA und der Modulation des Entzündungsgeschehens zeigen (ZHAO et al. 2004, KREMER et al. 1990, VOLKER et al. 2000, GEUSENS et al. 1994). Dabei wurde der Einfluss, von aus pflanzlichen Ölen erhältlichen *n-3* Fettsäuren, wenig untersucht. REIFEN et al. (2015) untersuchten in zwei Tiermodell-Studien den Effekt zweier verschiedener Quellen von *n-3* PUFA (Fischöl und *n-3*-haltiges Pflanzenöl), auf den Entzündungsstatus bei Colitis Ulcerosa. Dabei wurde Ratten zunächst eine Diät von Mais, Fischöl oder Salbeiöl (ALA), über einen Zeitraum von drei Wochen, verabreicht. Anschließend wurde die Colitis entweder durch die Gabe von Dextran-Natriumsulfat über das Trinkwasser oder per Injektion mit 2,4,6-Trinitrobenzolsulfonsäure, induziert. Dabei zeigte sich eine verminderte Entzündungsreaktion, eine bessere histologische Reparatur sowie weniger nekrotische Schäden in der Mukosa in der Salbeiöl-Diät Gruppe.

pe im Vergleich zu der Mais- und Fischöl-Gruppe. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mais), zeigten sich in der Fisch- und Salbeiöl-Gruppe, deutlich herunterregulierte Kolon-mRNA-Spiegel von proinflammatorischen Genen, wie IL-6, COX 2 und TNF_α . Diese Ergebnisse wurden durch Versuche in der humanen Kolon-Zelllinie Caco-2 gestützt. Eine Supplementation mit ALA zeigte eine Hemmung der Entzündung durch das Herunterregulieren des proinflammatorischen IL-1 β mRNA-Spiegels und weiteren proinflammatorischen Genen wie IL-8 und COX-2. Diese Ergebnisse legen eine verbesserte Regulation des Entzündungsgeschehens bei Colitis Ulcerosa, durch die aus Pflanzenölen erhältliche ALA, nahe (REIFEN et al. 2015).

Modulation kardiovaskulärer Risikofaktoren durch die Supplementation von SDA

KUHNT et al. 2014 untersuchten in einer randomisierten, doppelblinden Studie im Parallel-Design die Anreicherung von *n*-3 LC-PUFA in den Blutzellen nach einer Supplementation mit Echiumöl. Innerhalb der 8-wöchigen Intervention erhielten die Probanden Echiumöl (17 g pro Tag; 2 g SDA, *n* = 59) oder Fischöl (17 g pro Tag; 1,9 g EPA). Nach der Intervention mit Echiumöl zeigten sich erhöhte EPA- (168 % und 79 %) und DPA-Konzentrationen (68 % und 39 %) im Plasma und den mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC), die DHA-Konzentration sank hingegen (-5 % und -23 %). Im Vergleich zur Fischölsupplementation war die EPA- und DHA-Erhöhung geringern. Ein hoher Body-Mass-Index (BMI) war mit einer geringeren Erhöhung von EPA und DPA assoziiert. Im Vergleich zu den Baselinewerten wurde das Serum-Cholesterol, LDL-Cholesterol, oxLDL und die Triglyceride in der Echiumölgruppe signifikant gesenkt. Eine weitere Interventionsstudie, welche die Wirkungen einer Echiumöl-Supplementation auf die Serum TAG-Konzentrationen und den *n*-3-Index untersuchte, konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen. Es wurden 10 g Echiumöl (1,2 g SDA) oder Sonnenblumenöl (Placebo), über einen Zeitraum von 6 Wochen 36 gesunden Übergewichtigen oder leicht übergewichtigen Probanden, verabreicht. In dieser randomisierten, doppelblinden Interventionsstudie im Cross-Over-Design wurde eine 14-tägige Auswaschphase zwischen den Interventionsphasen eingehalten. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss durch die Echiumöl- sowie die Sonnenblumenöl-Supplementation auf die Serum TAG-Konzentrationen. Dabei stieg die EPA-Konzentration in den Erythrozytenmembranen in der Echiumöl-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Es konnte kein Einfluss auf die DHA-Konzentration in den Erythrozytenmembranen oder auf den *n*-3-Index gefunden werden (PIETERS and MENSINK et al. 2015).

Modulation kardiovaskulärer Risikofaktoren durch die Supplementation von DHA

In einer doppelblinden Humaninterventionsstudie wurde der Einfluss einer Supplementation von algenöhlhaltigen Kapseln mit DHA als Triglycerid (ohne EPA) im Vergleich zu Maisöl, auf die Serum- und Thromozytenkonzentration von DHA und die mögliche Retrokonversion von DHA zu EPA, bei Vegetariern untersucht. Die Teilnehmer waren gesunde Probanden (12 männlich, 12 weiblich). Diese erhielten täglich 9 Kapseln, entweder DHA (1,62 g/d) oder Maisöl über einen Zeitraum von 6 Wochen. Innerhalb der DHA-Gruppe stieg der DHA-Gehalt in den Phospholipiden im Serum um 246 % und in den Phospholipid der Thromozyten um 225 %. Es zeigte sich ebenso eine Erhöhung der EPA-Gehalte in den Serum-Phospholipiden (117 %) und in den Phospholipiden der Thrombozyten (176 %) welches unter anderem auf die endogene Retrokonversion von DHA zu EPA schließen lässt. Die Konzentration an AA wurde in der DHE-Gruppe in den Phospholipiden des Serums und der Thrombozyten mäßig verringert sowie die 20:5 *n*-6 und 20:5 *n*-3. Obwohl kein signifikanter Einfluss auf das TC und das LDL-Cholesterol gemessen wurde, zeigte sich eine Reduktion des Quotienten aus TC/HDL und LDL/HDL nach der DHA-Supplementierung sowie eine leichte Reduktion der TAG im Serum der Probanden (CONQUER und HOLUB 1997).

Triglyceridsenkende Effekte durch *n*-3 Fettsäuren

Die Senkung der TAG im Serum nach Intervention mit *n*-3 Fettsäuren konnte in zahlreichen Interventionsstudien gezeigt werden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Einfluss einer Intervention mit *n*-3 PUFA auf die Blutlipide.

AUTOREN, JAHR	POPULATION	INTERVENTIONEN	ZEITRAUM / FOLLOW-UP	STUDIENDESIGN	AUSGEWÄHLTE PARAMETER
DIAS ET AL. 2016	n = 33 gesunde Erwachsene (26 Frauen, 7 Männer; 18 - 65 Jahre)	1. SFA + <i>n</i> -3 LC-PUFA (24 g Butter, 40 g weiße Schokolade, 4 x 1 g Fischöl- kapsel [100 mg EPA + 500 mg DHA]) 2. SFA + <i>n</i> -6 PUFA (20 g Margarine, 42 g Son- nenblumensamen, 4 x 1 g Fischölkapsel [100 mg EPA + 500 mg DHA])	6 Wochen	Randomisierte, kontrollierte Paral- lelarmstudie	TAG ↓(1. u 2.) HDL-C ↑ (2.) TC ↑ (1.) LDL (1.) TC/HDL ↓ (2.) TC ↑, LDL-C ↑ der SFA Gruppe im Ver- gleich zur <i>n</i> -6 Gruppe Größere Erhöhung von EPA (Plasmalipi- den) in der SFA Gruppe als in der <i>n</i> -6 Gruppe sowie geringere Senkung von DPA und gleiche Erhöhung von DHA Vergleichbar mit Erythrozytenlipiden
MORI ET AL. 1994	n = 120 gesunde männliche Erwachse- ne, 30-60 Jahre	1. 40 En% aus Fett, Kontrolle 2. 40 En% aus Fett + Fisch- mahlzeit 3. 40 En% aus Fett + 6 x <i>n</i> -3 Fischölkapseln 4. 40 En% aus Fett + 6 x Fi- schölkapseln + Fischmahlzeit 5. 40 En% aus Fett + 12 x Fischölkapseln 6. 30 En% aus Fett, Kontrolle 7. 30 En% aus Fett + Fischmahlzeit	12 Wochen	Randomisierte Pa- rallelarmstudie	1. TAG ↔ 2. TAG ↓↓ 3. TAG ↓ 4. TAG ↓↓↓↓ 5. TAG ↓↓↓↓ 6. TAG ↔ 7. TAG ↓ Dosisabhängige Reduktion von Serum- TAG nach <i>n</i> -3 Intervention

AUTOREN, JAHR	POPULATION	INTERVENTIONEN	ZEITRAUM / FOLLOW-UP	STUDIENDESIGN	PARAMETER
SINGH ET AL. 1997	n = 360 nach vermutlich akutem Myokardinfarkt	1. Fischöl (1,08 mg EPA + 0,72 g DHA) 2. Senföl (2,9 g ALA) 3. Placebo	12 Monate	Randomisierte, Placebokontrollierte Studie	1. TAG ↓ 2. TAG ↓ 3. TAG ↔
BEMELMANS ET AL. 2002	n = 282 (124 Männer und 158 Frauen) mit kardiovaskulären Risikofaktoren	1. 6,3 g ALA/d 2. 1,0 g ALA/d	1 Jahr		1. TAG ↑ 2. TAG ↔
GISSI, 1999	n = 11 324 nach überstandenen Myokardinfarkt	1. 850 - 882 mg EPA + DHA 2. Vitamin E (300 mg) 3. beides 4. Keine Intervention	3,5 Jahre		1. TAG ↓ 2. TAG ↔ 3. TAG ↔ 4. TAG ↔
MAKI ET AL. 2014	n = 93 gesunde Hypertriglyceridämiker	1. 2,4 g DHA + EPA (Algenöl, Verhältnis 2,7/1) 2. 2,0 DHA + EPA (Fischöl, Verhältnis 0,7/1)	14 Wochen	Randomisierte doppelblinde Parallelarmstudie	1. TAG ↓ 2. TAG ↓

3 Zielstellungen

Bis heute gibt es wenige Studien, welche verschiedene Vorstufen, der aus pflanzlichen Quellen erhältlichen *n*-3 Fettsäuren (ALA, SDA), auf die Auswirkungen kardiovaskulärer Marker in Hinblick auf die endogene Synthese zu den LC-PUFA verglichen haben. Ein Großteil, der in den Interventionsstudien nachgewiesenen positiven Modulationen, wurde durch die Anreicherung mit EPA und DHA marinen Ursprungs, aus tierischen Erzeugnissen, erzielt. Jedoch steigt die Problematik der Überfischung der Weltmeere zunehmend. Um die Verzehrsempfehlungen (Tabelle 3) für EPA und DHA weltweit abzudecken, fehlen die Ressourcen. Berechnet anhand der Durchschnittsempfehlungen würde dies für die Weltbevölkerung von circa 7,2 Milliarden Menschen (zusammengefasste Empfehlung von: 182,5 g EPA + DHA / Jahr), 1,3 Millionen Tonnen EPA + DHA pro Jahr, entsprechen (SALEM und EGGERSDORFER 2015). Diese enormen Mengen können auf lange Zeit nicht über den Wildfischfang gedeckt werden. Somit ist es unerlässlich, adäquate Alternativen zum Fischverzehr bzw. zur Fischölproduktion aus Wildfang zu finden.

Tabelle 3: *n*-3-PUFA Aufnahme-Empfehlungen verschiedener internationaler Expertengremien für Erwachsene. (Modifiziert nach SALEM et al. 2015)

Expertengremium	Jahr	Zielbevölkerung	Empfehlung
American Heart Association	2011	Zur Aufrechterhaltung der Herzgesundheit	Zwei Fischmahlzeiten / Woche zur Primärprävention
DGE e. V.	2015	Allgemeine Gesundheit	Zwei Fischmahlzeiten / Woche
Heart Foundation Australia	2008	Zur Aufrechterhaltung der Herzgesundheit	500 mg EPA + DHA zur Primärprävention
FAO / WHO Expert Consultation	2010	Allgemeine Gesundheit	250 mg EPA + DHA / Tag
Japanese Ministry of Health	2009	Allgemeine Gesundheit	> 1 g EPA + DHA / Tag
Health Council Netherlands	2006	Allgemeine Gesundheit	450 mg EPA + DHA / Tag
Australia New Zealand National Health and Medical Research Council	2006	Chronische Erkrankungen	<i>n</i> -3-LC-PUFA: 610 Männer und 430 mg Frauen / Tag
Belgian Superior Health Council	2009	Zur Aufrechterhaltung der Herzgesundheit	Täglich Fisch oder 1 g Fischölkapsel
Agence Francais de Securite Sanitaire des Aliments	2014	Allgemeine Gesundheit	500 mg EPA + DHA / Tag

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, verschiedene konventionelle Lebensmittel, angereichert mit Ölen – reich an pflanzlichen *n*-3-Fettsäuren, für eine täglich tolerable Aufnahme, ohne Fehlgeschmack, einzusetzen, um die TAG-Konzentration im Plasma bei moderaten Hypertriglyceridämikern zu senken. Der Einsatz der pflanzlichen Öle erfolgte in Anbetracht der weltweiten Problematik der Überfischung, als mögliche Alternative bzw. Ergänzung zum fettreichen Meeresfischverzehr. Dabei lag der weitere Fokus auf der endogenen Konversion der Vorläufer der *n*-3 LC-PUFA (ALA und SDA) sowie auf der Retrokonversion der DHA zu EPA und den Austausch von SFA im Nahrungsfett durch PUFA. Durch den täglichen Verzehr von Lebensmitteln, angereichert mit *n*-3 PUFA-reichen pflanzlichen Ölen, sollten der EPA- und DHA-Gehalt in den Membranlipiden erhöht werden. Dabei wurde erwartet, dass das Leinöl, mit einem hohen Gehalt an ALA, eine geringere endogene Synthese zur EPA ermöglicht, hingegen Echiumöl potenter scheint, da es im Gegensatz zu Leinöl SDA in beträchtlichen Mengen von bis zu 12 % enthält (ERDEMOGLU et al. 2004). Der limitierende Schritt bei der Konver-

sion von ALA in die *n*-3 LC-PUFA ist die Desaturation mittels Δ -6-Desaturase. Über die endogene Retrokonversion von DHA zu EPA, könnten die EPA-Gehalte in den Blutzellen womöglich durch die Supplementation von DHA-reichen Mikroalgenöl erhöht werden. Durch den Einsatz der verschiedenen *n*-3-reichen pflanzlichen Ölen und die damit verbundene mögliche Anreicherung der längerkettigen Fettsäuren, wurde geprüft, ob ein Einfluss auf ausgewählte Marker der Entzündung ebenso von Relevanz ist. Der natürliche Fettgehalt wurde teilweise durch *n*-3-reiche pflanzliche Öle ausgetauscht, um die Qualität der Nahrungsfette zu verbessern, indem der SFA-Anteil gesenkt und der *n*-3 PUFA-Anteil in den Lebensmitteln erhöht wurde.

Zusammenfassend lag das Augenmerk der vorliegenden Arbeit auf (Abb. 7):

1. Der Anreicherung der längerkettigen *n*-3 Fettsäuren in den Blutzellen durch die Substitution ihrer Vorstufen aus pflanzlichen Quellen.
2. Der Modulation, der im Zuge einer moderaten Hypertriglyzeridämie, erhöhten Blutlipide, durch die Intervention mit Nahrungsmitteln, angereichert oder substituiert mit pflanzlichen *n*-3 PUFA und bedingt dadurch geringeren SFA-Gehalten.
3. Der Modulation des Entzündungsgeschehens bei moderaten Hypertriglyzeridämikern durch die Supplementation pflanzlicher *n*-3-fettsäurenreicher Lebensmittel.

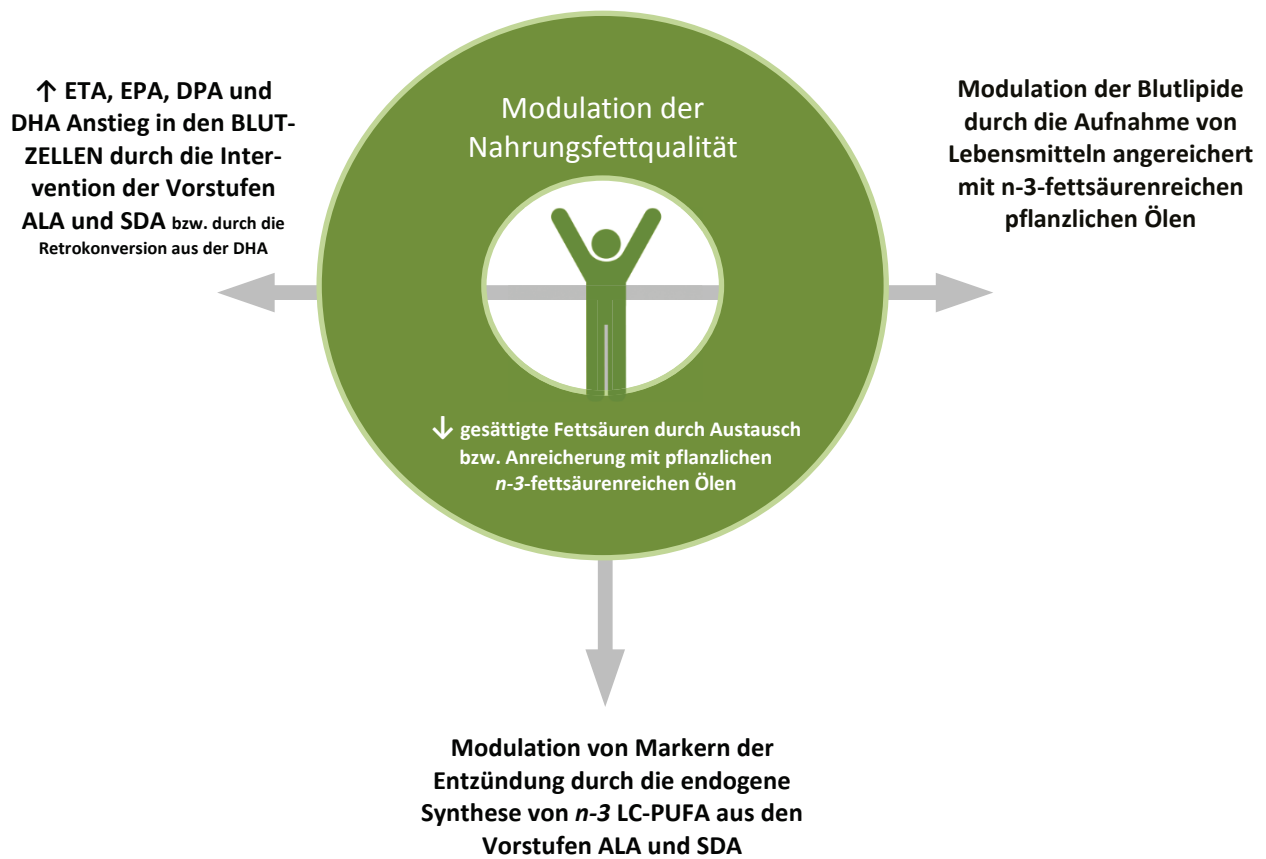


Abb. 7: Zielstellungsschema.

4 Material und Methoden

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist das BMBF-geförderte Projekt „Allipids – Eine Serie von präventiv wirksamen Lebensmitteln auf der Basis von gesundheitsfördernden Lipiden“.



Abb. 8: Logo zum Projekt.

4.1 Humaninterventionsstudie

4.1.1 Studien-Öle

Die in der Studie verwendeten Öle wurden anhand ihres natürlichen Gehaltes an *n*-3 Fettsäuren ausgewählt. Als Vergleichs- bzw. Placeboöl wurde Sonnenblumenöl, welches einen hohen Anteil an LA (62 % LA, 21 % Ölsäure (OA), PPM e.V. Germany, Magdeburg) aufweist, verwendet. Sonnenblumenöl stellt nach Rapsöl (39 % Marktanteil) das zweitbeliebteste Speiseöl, mit einem Marktanteil von 31 % in Deutschland, dar und dient somit als geeignetes Kontrollöl (AMI 2012). Als Verumöle wurden Leinöl (53 % ALA, PPM e.V. Germany, Magdeburg), Echiumöl (*Echium plantagineum* L., 31 % ALA, 11 % SDA, HARKE Nutrition, Mühlheim an der Ruhr, Germany, Artikel-Nr.: 1917) und Mikroalgenölpulver (17 % DHA, HARKE Nutrition, Mühlheim an der Ruhr, Germany) eingesetzt (Tabelle 3).

Tabelle 4: Fettsäurenprofil ausgewählter Fettsäuren der verwendeten Studienöle (n = 1).

Fettsäuren (g/100 g)		Sonnenblumenöl	Leinöl	Echiumöl	Mikroalgenöl pulver
C 16:0	Palmitinsäure	5,45	4,18	6,04	8,33
C 18:0	Sterinsäure	3,18	3,20	3,25	0,53
C 18:1 <i>n</i> -9	Ölsäure	20,09	17,35	13,75	8,35
C 18:2 <i>n</i> -6	Linolsäure	61,94	13,69	14,22	0,90
C 18:3 <i>n</i>-3	α-Linolensäure	0,15	53,08	31,71	-
C 18:4 <i>n</i>-3	Stearidonsäure	-	-	11,60	-
C 20:4 <i>n</i> -6	Arachidonsäure	-	-	-	0,14
C 20:4 <i>n</i> -3	Eicosatetraensäure	-	-	-	0,30
C 20:5 <i>n</i> -3	Eicosapentaensäure	-	-	-	0,34
C 22:5 <i>n</i> -3	Docosapentaensäure	-	-	-	0,12
C 22:6 <i>n</i>-3	Docosahexaensäure	-	-	-	17,53

4.1.2 Studien-Lebensmittel

Bei den in der Studie verwendeten Lebensmitteln handelt es sich um Wurst, Brötchen, Milchpulver und Filinchenwaffeln mit Schokofüllung. Die Tagesportion setzte sich aus dem Verzehr von 60 g Wurst (2 Scheiben), 100 g Brötchen (2 Stück), 20 g Milchpulver und einer Filinchen-Waffel mit Schokofüllung (35 g) zusammen. Die Probanden waren angehalten, die Studienlebensmittel in ihre täglichen und üblichen Ernährungsweisen zu integrieren und vergleichbare Lebensmittel durch die der Studie zu ersetzen, um einen zusätzlichen Kalorienbeitrag gering zu halten. Die Anreicherung mit den jeweiligen Ölen erfolgte unter Beachtung des natürlichen Fettgehaltes der verschiedenen Lebensmittel. Aufgrund der eigenen emulgierenden Eigenschaften war es bei der Produktion der Studien-Wurst möglich, dass keine Emulsion verwendet werden musste, sodass die verwendeten Öle direkt eingesetzt werden konnten, ohne einen Fehlgeschmack der Wurst zu erhalten. Dabei wurde auf den Einsatz des tierischen Fettes nahezu verzichtet und dieses durch die Zufuhr der Studienöle kompensiert. Die restlichen Studienlebensmittel wurden mit den Ölen in Emulsion jeweils angereichert. Bei den Studienbrötchen wurde eine Einfachemulsion verwendet, hingegen bei den Filinchenwaffel eine $O_1/W/O_2$ -Emulsion eingesetzt wurde. Das Milchpulver stand als O/W-Emulsion zur Verfügung. Als äußere Phase für die $O_1/W/O_2$ -Emulsion der Filinchenwaffel wurde Kakaobutter verwendet (Tabelle A-1). Während der Interventionsphasen waren die Probanden angehalten, ihre Lebensmittel am Institut für Ernährungswissenschaften, in einem regelmäßigen Tonus von maximal 14 Tagen, abzuholen, sodass eine stetige Kontrolle über die Compliance durch den engen Kontakt und die Dokumentation der ausgeteilten Portionen herrschte.



Abb. 9: Studienlebensmittel.

Wurst, Brötchen, Filinchenwaffel mit Schokoladenaufstrich, Milchpulver.

Als Grundmasse für die Studienwurst wurde reines Muskelfleisch vom Schwein verwendet. Die Optimierung der Studienwurst ergab die beste Zusammensetzung beim Einsatz von 75 g

Öl in 500 g Brät. Bei der Blindverkostung der Wurstprototypen traten bei den 100 g Öl-Varianten deutlich geschmackliche Unterschiede, im Vergleich zu einer normalen Wurstmasse auf. Ebenso war es in dieser Variante nicht möglich, eine gute Wurstkonsistenz zu erzielen, da hier das Öl deutlich aus der Masse austrat.

Tabelle 5: Fett-, ALA- und SDA-Gehalte in der Pilotwurst.

	Fettgehalt [g/100 g]	ALA [g/100 g LM]	SDA [g/100g LM]
500 g Brät + 25 g Leinöl	25,03	2,92	-
500 g Brät + 50 g Leinöl	35,29	5,47	-
500 g Brät + 75 g Leinöl	43,28	7,07	-
500 g Brät + 100 g Leinöl	36,27	8,54	-
500 g Brät + 25 g Echiumöl	26,15	1,79	0,64
500 g Brät + 50 g Echiumöl	36,36	2,87	1,04
500 g Brät + 75 g Echiumöl	43,39	4,31	1,57
500 g Brät + 100 g Echiumöl	44,99	4,03	1,46

LM Lebensmittel; ALA α -Linolensäure; SDA Stearidonsäure

4.1.3 Probanden

Insgesamt wurden 67 Probanden rekrutiert, wovon 59 Probanden in die Studien eingeschlossen werden konnten. Voraussetzung für die Teilnahme an der Interventionsstudie war eine moderate Hypertriglyceridämie (TAG > 1,5 mmol/L), welche sofern bekannt, nicht familiär disponiert ist. Ausschlusskriterien waren: Medikamenteneinnahme zur Minimierung des Lipidgehaltes, sowie Schwangerschaft und Stillen. Das Probandenkollektiv setzte sich aus 39 Frauen und 20 Männern zusammen. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in Jena und Umgebung durch Zeitungsannoncen, Radio, Aushänge und Flyern bei Ärzten oder durch Anschreiben bekannter Teilnehmer aus vorherigen Studien. Die Details zum Studienablauf wurden den Probanden durch die Studienleitung erläutert, wobei im Anschluss jeder Proband eine Teilnehmervereinbarung unterschrieb. Die potentiellen Probanden hatten die Möglichkeit einen Nachweis der moderaten Hypertiglyceridämie in Form von einem Arzt-Bericht zu erbringen oder konnten sich am Institut für Ernährungswissenschaften mittels Teststreifen auf ihren TAG-Gehalt im Blut testen lassen (Accutrend® Plus, Roche Diagnostics GmbH, Deutschland). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität geprüft und genehmigt (2610-07/09).

4.1.4 Studiendesign

Die randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie im Cross-over Design war in zwei Interventions-Perioden, von jeweils 10 Wochen, untergliedert. Zwischen den zwei Interventionsphasen fand eine 10-wöchige Auswaschphase statt, um eventuelle Überlagerungseffekte der vorherigen Intervention auszuschließen. Die Probanden wurden in insgesamt vier Gruppen randomisiert.

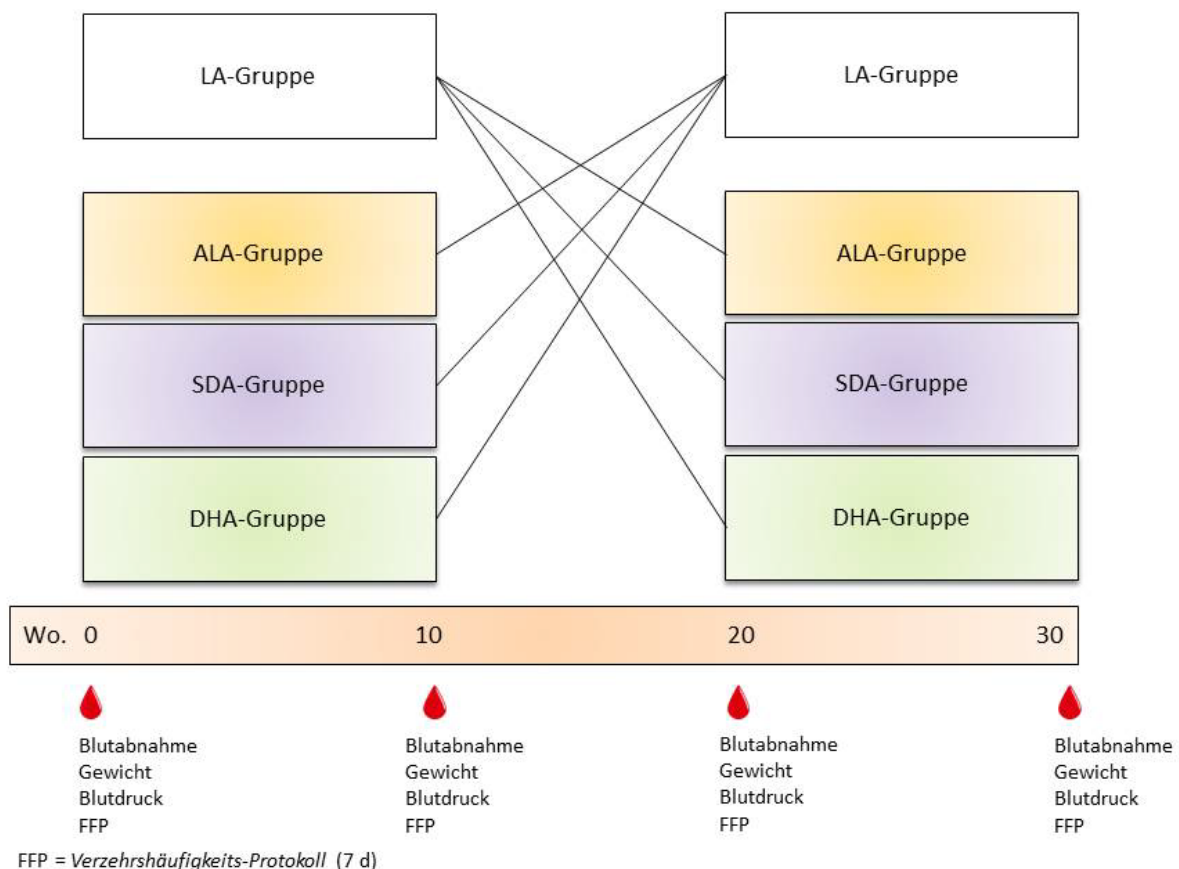


Abb. 10: Studiendesign. LA, Linolsäure; ALA, α -Linolensäure; SDA, Stearidonsäure; DHA, Docosahexensäure.

Die Teilnehmer der ALA-Gruppe erhielten täglich 20 g Leinöl über die Aufnahme der vier Studienlebensmittel, daraus resultierte eine mittlere Aufnahme von circa 7,4 g ALA. In der SDA-Gruppe wurden 20 g Echiumöl pro Tag durch die Lebensmittel aufgenommen mit einem mittleren Gehalt von 4,8 g ALA und 1,6 g SDA. Das Mikroalgenöl wurde in Pulverform verwendet. Davon wurden den Probanden über die Lebensmittel täglich 12 g zugeführt, welches eine täglichen mittleren Aufnahme von 1,6 g DHA zur Folge hatte. Alle teilnehmenden

Probanden durchliefen entweder in der ersten oder in der zweiten Interventionsphase die Placebogruppe, sodass jeder Proband seine eigene Kontrolle durch das Cross-Over Design repräsentierte, um einen Einfluss interindividueller Unterschiede zu vermeiden. Durch den Einsatz von 20 g Sonnenblumenöl in den vier Studienlebensmitteln nahmen die Probanden im Mittel 10 g LA auf. Die Probanden waren angehalten, ihre Ernährung eine Woche vor Beginn der Interventionen und eine Woche vor Ende der jeweiligen Interventionsphase, in einem Verzehrshäufigkeits-Protokoll (FFP) zu dokumentieren. Die Daten der FFP wurden mittels PC-Software Prodi® Version (Nutri-Science GmbH, Hausach, Deutschland) ausgewertet. Am Anfang und am Ende der Interventionsphasen wurde den Probanden Nüchtern-Blut aus der Vene der Armbeuge entnommen. Eine Dokumentation von Gewicht und Blutdruck fand an diesen Tagen ebenfalls statt.

Tabelle 6: Tägliche Aufnahme ausgewählter Fettsäuren durch die Interventionsprodukte[#] (g/d).

Fettsäuren g/d	LA-Gruppe	ALA-Gruppe	SDA-Gruppe	DHA-Gruppe
OA	8,72	6,65	5,87	4,83
LA	10,00	3,10	3,57	2,50
ALA	0,14	7,42	4,81	0,17
SDA	0,01	0,02	1,57	0,03
AA	0,01	0,01	0,02	0,03
DHA	0,00	0,00	0,00	1,64
SFA	7,65	7,63	8,21	8,04
MUFA	9,48	7,23	6,68	5,61
PUFA	10,26	10,87	11,53	6,08
$\Sigma n-3$	0,23	7,65	6,43	2,48
$\Sigma n-6$	10,03	3,22	5,09	3,59

OA, Ölsäure; LA, Linolsäure; ALA, α -Linolensäure; SDA, Stearidonsäure; DHA, Docosahexaensäure; AA, Arachidonsäure; SFA, gesättigte Fettsäuren; MUFA, einfach-ungesättigte Fettsäuren; PUFA, mehrfach-ungesättigte Fettsäuren

Daten sind dargestellt als Mittelwerte aller Studienprodukte
(Summe aus Wurst, Brötchen, Milchpulver, Filinchen)

[#] Fettsäurenverteilung der Studienprodukte wurde wöchentlichen analysiert

4.2 Analytik

4.2.1 Blutgewinnung

Zur Nüchternblutabnahme waren die Probanden angehalten, mindestens 12 Stunden davor nüchtern zu bleiben, ein Glas Wasser bzw. ungesüßten Tee vor der Blutabnahme durfte jedoch getrunken werden. Die Blutabnahme fand durch autorisiertes Personal zwischen 7⁰⁰ - 8³⁰ Uhr statt. Dabei wurde venöses Blut in verschiedene Monovetten (Sarstedt®) entnommen. Hierbei wurden 3 x 9 mL Lithium-Heparin(Li-Hep)-Plasma, 1 x 2,6 mL Li-Hep-Plasma, 2 x 4,9 mL Serum und zu Beginn einmalig 1 x 9 mL EDTA-Plasma entnommen. Die Plasmagewinnung erfolgte durch Zentrifugation der Li-Hep-Monovetten für 10 min bei 1300 x g, anschließend wurde das erhaltene Plasma in 1,5 mL Tubes überführt. Die Isolation der Erythrozyten erfolgte aus Li-Hep-Monovetten welche für 10 min bei 900 x g zentrifugiert wurden, das Plasma wurde aus der oberen Phase verworfen und die zurückbleibenden Erythrozyten wurden 2 x mittels 0,9 %iger physiologischer Natrium-Chlorid Lösung gewaschen. Die Gewinnung des Serums erfolgte durch Zentrifugation für 10 min bei 2000 x g. Alle erhaltenen Proben (Plasma, Erythrozyten und Serum) wurden anschließend bei -80°C bis zur weiteren Verwendung eingefroren.

4.2.2 Fettsäureanalytik

Die Plasma- und Erythrozyten Lipide wurden nach der Methode von FOLCH et al. (1957), unter Verwendung einer Methanol/Chloroform/Wasser-Mischung (2:1:1, v/v/v), isoliert. Die Fettsäurenmethylester (FAME) wurden, wie bei DAWCZYNSKI et al. (2012) beschrieben, mittels Bortrifluorid (BF_3) in Methanol (14 %, v/v; Supelco Inc., Bellefonte, PA, US) gewonnen. Zur Aufreinigung der nach der Methylation erhaltenen Produkte (fatty acid methyl ester; FAME) wurde mit einem Gemisch aus Hexan : Diethylether : Essigsäure (85:15:0,2, v/v/v) eine dünn-schichtchromatographische-Trennung vorgenommen. Die FAME wurden mittels Gaschromatographen (GC, GC-17 V3; Shimadzu, Tokyo, Japan) mit Flammenionisationsdetektion (FID) gemessen. Durch die Methode ist es möglich, Fettsäuren von 4 bis 26 Kohlenstoffatomen, unter Verwendung einer Quarzglas-Kapillarsäule (DB-225 MS: 60 m x 0,25 mm Innendurchmesser mit 0,25 mm Schichtdicke; Agilent Technologies), zu messen. Zur Identifizierung der erhaltenen Peaks wurden mehrere verschiedene Standards verwendet (No. 463, 674 (NU-CHEK PREP; INC., US), BR2, BR4, and ME 93 (Larodan, Sweden)). Die Integration der Peaks

wurde mit der Software GC solution (Shimadzu, Japan) durchgeführt. Durch die Methode und die verwendeten Standards war es möglich, 93 verschiedene Fettsäuren zu detektieren. Die Verteilung der Fettsäuren wurde als Prozentsatz der Gesamtfläche aller detektierten Fettsäuren-Peaks (% aller FAME) angegeben.

4.2.3 Tocopherole

Die Plasmaproben wurden mit 0,045 % Ethanol-2,6-Di-Tert-Butyl-p-Kresol (BHT, Butylhydroxytoluol) zur Ausfällung der Proteine vermischt und anschließend zur Extraktion der lipidlöslichen Bestandteile mit n-Hexan-BHT (0,045 %) vermischt wie bei KUHNT et al. (2006) beschrieben. Alle Studienlebensmittelproben wurden zunächst gefriergetrocknet (beschrieben bei STROBEL et al. 2012) und anschließend mit Ascorbinsäure angereichert und mit ethanolischer Kaliumhydroxidlösung verseift. Die Tocopherol-Extraktion wurde bei den Lebensmitteln ebenfalls mit n-Hexan-BHT-Lösung (0,045 %) durchgeführt. Die Studienöle wurden in n-Hexan gelöst, verdünnt und in Vials bis zur Messung bei -20°C eingefroren. Zur Detektion der α - und γ -Tocopherol-Konzentrationen im Plasma, den Lebensmittel- und Ölproben wurde die Normalphasen-HPLC (Shimadzu 10A Serie; Tokyo, Japan) mit Fluoreszenzdetektor (RF 10AXL, Ex 295 nm, Em 335 nm) eingesetzt. Unter Verwendung einer 250 x 4-mm, 5 μ m Nucleosil-100 NH₂ Säule (Macherey-Nagel) wurden die Proben in einem binären Gradienten aus n-Hexan und 2-Propanol (96:4 v/v) bei einer Flussrate von 1,0 mL/min gemessen. Vor jeder Messung wurde ein Tocopherol-Mix-Standard in einer bekannten Konzentration (Calbiochem, Merck Biosciences, Nottingham, United Kingdom) verwendet und die jeweiligen Konzentrationen der Probe über eine 5-Punkt Kalibration errechnet.

Tabelle 7: Tocopherolgehalte der Studienöle und Lebensmittel.

Öle	LA-Gruppe (n = 1)	ALA-Gruppe (n = 1)	SDA-Gruppe (n = 1)	DHA-Gruppe (n = 1)
α-Tocopherol (mg/100 g)	44,72	0,96	13,92	10,67
γ-Tocopherol (mg/100 g)	0,71	38,99	68,72	18,67
α-TE	44,90	10,71	31,10	15,34
<i>Studien- Lebensmittel*</i>	(n = 14)	(n = 14)	(n = 14)	(n = 14)
α-Tocopherol (mg/d)	9,95	3,06	4,51	4,99
γ-Tocopherol (mg/d)	1,07	3,13	5,81	4,59
α-TE	10,22	3,84	5,96	6,14

* Gesamtsumme der Lebensmittel bestehend aus: Wurst (60 g/d), Milchpulver (20 g/d), Filinchenwaffel (35 g/d) und Brötchen (100 g/d)
 α-TE, α-Tocopherol-Äquivalente

4.2.4 Blutparameter

Nach dem Verfahren der Internationalen Vereinigung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IFCC) wurden Lp (a), TAG, TC, HDL- und LDL-Cholesterol und hs-CRP mittels kommerziell erhältlichen Kits (Abbott), unter Verwendung von Architect C16000 (Abbott Diagnostics Division Illinois, USA), ermittelt. Fetuin-A wurden durch ELISA (Biovendor, Heidelberg, Deutschland) nach BLÜHER et al. 2012 gemessen. Oxidiertes LDL-Cholesterol (oxLDL) im Serum wurde mit einem kommerziellen ELISA bestimmt (Mercodia, Uppsala, Schweden).

4.2.5 DNA-Extraktion und Genotypisierung

Die DNA Isolation aus Vollblut (EDTA-Vollblut) wurde mittels QIAamp DNA Blood Mini Kit (50) (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) durchgeführt. Diese Methode ermöglicht die DNA Extraktion aus frischen, sowie gefrorenen Vollblutproben, welche mit Citrat, Heparin oder EDTA-Röhrchen gewonnen wurden, ohne vorherige Leukozytenisolation. Die gewonnene DNA war frei von Proteinen, Nukleasen und andere Verunreinigungen oder Inhibitoren. Zur Qualitätskontrolle wurde anschließend eine Agarose-Gelelektrophorese für jede Probe durchgeführt, um die Qualität und Reinheit der gewonnenen DNA zu testen (Abb. 8). Die Konzentrationsbestimmung erfolgte mittels Nanodrop. Anschließend wurde eine Endkonzentration

von

12 ng/ μ L eingestellt und 50 μ L in eine 96-well Platte überführt. Die Bestimmung der Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) erfolgte in einem externen Labor am Helmholtz Zentrum München.

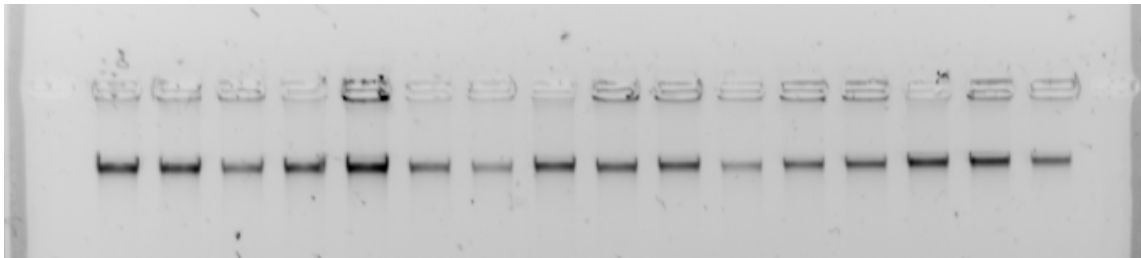


Abb. 11: Agarose-Gelelektrophorese, Reinheitskriterium der extrahierten DNA.

4.2.6 Gesamtfett

Bei allen Studienlebensmitteln erfolgte die Gesamtfettbestimmung nach SOXHLET. Von den zuvor gefriergetrockneten Proben wurde je nach zu erwartenden Fettgehalt 0,5 - 2 g Probe eingewogen und mittels 4N Salzsäure 1 h hydrolysiert. Im Anschluss wurden die Proben filtriert und mittels destillierten Wassers säurefrei gewaschen. Die Filtrate wurden über Nacht getrocknet und nachfolgend mittels Petrolether im Soxtherm 2000 (Gerhardt GmbH & Co KG, Königswinter, Deutschland) extrahiert. Die Gesamtfettmenge wurde im Anschluss bei Zimmertemperatur gravimetrisch bestimmt.

4.2.7 Kalorimetrie

Die Messung der Bruttoenergie der Studienlebensmittel erfolgte gemäß der Definition, dass eine Kilokalorie (kcal) der Energiemenge entspricht, welche benötigt wird, um ein Liter Wasser um 1°C (14,5 auf 15,5°C) zu erwärmen. Die bei der Verbrennung der Probe frei werdende Energie, wird durch Messung der Temperaturdifferenz einer definierten Menge Wasser bestimmt. Nachdem die Kalibrierung des Gerätes erfolgte, um die Wärmekapazität zu ermitteln, welche die Menge an Energie angibt, die erforderlich ist, um das System um 1°C zu erwärmen, wurden die gefriergetrockneten und gemahlenen Lebensmittelproben gemessen. Die Messung erfolgte am isoperibolen Kalorimeter PARR 1261 mit Wasser-handling-System.

4.3 Entzündungsmediatoren

4.3.1 *Eicosanoidbestimmung*

Die Plasmaproben für die Bestimmung der Eicosanoide aus der AA entstammen der zweiten Interventionsphase der Humanstudie. Sechszwanzig Probanden mit moderater Hypertriglyceridämie beendeten die zweite 10-wöchige Phase (32 Frauen, 14 Männer). Aus einer der 9 mL Li-Hep-Monovetten erfolgte die Vollblutstimulation gleich im Anschluss an die jeweilige Blutabnahme. Dabei wurden 1 mL und 2 mL Vollblut-Aliquote in neue Vials überführt und das übrige Blut zur Plasmaextraktion bei 800 x g für 10 min und 4°C zentrifugiert. Die erhaltenen Plasmaproben wurden bei -80°C bis zu LTB₄- und PGE₂-ELISA Bestimmung eingefroren. Die 2 mL Vollblutaliquote wurden unmittelbar nach den Blutabnahmen einem Priming (30 min) mit 10 µL LPS (Lipopolysaccharide, Endkonzentration 1 µg/mL) bei 37°C unterzogen. Anschließend erfolgte die Stimulation für 10 min mit 10 µL fMLP (N-Formylmethionyl-Leucyl-Phenylalanin, Endkonzentration 1 µM). Die 1 mL Vollblut-Aliquote wurden mit 30 µM Ca²⁺-Ionophore A23187 allein oder kombiniert mit 50 µM AA für 10 min bei 37°C inkubiert und anschließend auf Eis gestoppt. Anschließend wurden die Vollblutproben bei 800 x g für 10 min bei 4°C zentrifugiert. Das daraus erhaltene Plasma wurden mit 2 mL Methanol (4 x V_{Plasma}) und 200 ng PGB₁, als internen Standard, versetzt. Danach wurden die Proben für 2 h bei -20°C eingefroren. Im Anschluss erfolgte die Zentrifugation bei 827 x g für 10 min. Der Überstand wurde in Glasvials, welche ein definiertes PBS-HCL Gemisch enthielten, überführt.

Für die Festphasenextraktion wurde eine C18-Säulen (UCT clean up® CEC1811Z) mit 1 mL Methanol gespült und mit 1 mL Wasser konditioniert. Die Proben wurden auf die Säulen aufgetragen und zur Reinigung in zwei Schritten mit jeweils 1 mL Wasser und 1 ml 25 %iges-Methanol behandelt. Die Elution der AA-Metaboliten erfolgte mit 300 µL Methanol in 120 µL Milli Q. Die Auftrennung der Metabolite wurde durch die Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie HPLC (Hitachi LaChrom Elite) mit einem UV-Detektor (280 bzw. 235 nm) durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine Nova-Pack C18 Säule (5 mm × 100) verwendet. Der Eluent setzte sich aus einem Gemisch aus Methanol/Milli Q/Trifluoressigsäure (73/27/0,007, v/v/v) zusammen. Die Fließgeschwindigkeit betrug 1,2 mL/min.

4.3.2 Adhäsionsmoleküle

Über ein herkömmlich erhältliches KIT (BMS812FF human Adhesion 6plex Kit FlowCytomix, eBioscience®, Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria), mittels Bead-basierende Detektion, erfolgte die Quantifizierung von humanen sE-selectin, sICAM-1, ICAM-3, sPECAM-1, sP-selectin und sVACAM-1. Die Messung mittels Durchflusszytometrie erfolgte am Attune Acoustic Focusing Cytometer (Life Technologies) und wurde durch die Attune Autosampler Software Pack (V.2.1.0) ausgewertet.

4.3.3 Inflammationsmarker

Mittels herkömmlich erhältlichem KIT (BMS819FF Human Inflammation 20plex RTU FlowCytomix Kit, eBioscience®, Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) wurde über ein bead-basierendes Analytdetektionssystem im Humanplasma IFN- γ , IL-12p70, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α , GM-CSF, GRO- α , IL-8, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , IL-13, IL-10, Eotaxin, IP-10, SDF-1 α und IL-17A quantifiziert. Zusätzlich wurde noch IL-18 detektiert. Die Messung erfolgte mittels Durchflusszytometrie (Attune Acoustic Focusing Cytometer - Life Technologies) mit Attune Autosampler Software Pack (V.2.1.0).

4.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels PASW Statistics 18.0 (2009, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Für den primären Endpunkt TAG wurde eine Power-Analyse durchgeführt (80 % Power für das Auftreten einer Differenz von 10 %). Alle Ergebnisse sind als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Um die Normalverteilung der Daten innerhalb der verschiedenen Interventionsgruppen zu verifizieren, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Die Start- und End-Werte in den verschiedenen Interventionsgruppen wurden durch den gepaarten T-Test verglichen, sofern diese normalverteilt waren. Wenn dies nicht gegeben war, wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Wesentliche Veränderungen wurden bei $P \leq 0,05$ als signifikant betrachtet. Unterschiede zwischen den Gruppen zu Beginn und am Ende der Interventionen wurden unter Verwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Humaninterventionsstudie

Von den anfänglich gestarteten 59 Probanden schlossen 49 beide Interventionsphasen vollständig ab. Die Probanden hatten ein Durchschnittsalter von 56 ± 12 Jahren und gliederten sich in 32 Frauen und 17 Männer. Zehn Probanden beendeten die 30-wöchige Studiendauer aus persönlichen Gründen und lebensverändernden Umständen nicht. Aus der Auswertung wurden 3 Probanden ausgeschlossen, da bei diesen, ein fortwährend hoher TAG Gehalt von $8,2 \pm 2,6$ mmol/L, im Plasma gemessen wurde. Diese permanent stark erhöhten Werte, deuten auf eine nicht lebensstilassoziierte Hypertriglyzeridämie hin und liegen wahrscheinlich einer genetisch und familiären Disposition zu Grunde, welches ein Ausschlusskriterium für die Studie darstellt. Die Männer und Frauenquoten, innerhalb der in der Auswertung einbezogenen Probanden, waren in den verschiedenen Gruppen ausgewogen. So befanden sich 14 Männer und 32 Frauen in der LA-Gruppe, 5 Männer und 6 Frauen in der ALA- sowie der SDA-Gruppe und 4 Männer und 12 Frauen in der DHA-Gruppe.

Bedingt durch das Cross-Over Design und die Einteilung in drei Verum-Gruppen, ist die Vergleichsgruppe (LA-Gruppe) mit 46 Probanden die zahlenmäßig stärkste Gruppe. Die Interventionen mit Leinöl- und Echiumöl-angereicherten Produkten beendeten 15 Probanden und die Mikroalgenöl-Intervention 16 Teilnehmer (Tabelle 8).

Tabelle 8: Gewicht, BMI, Blutdruck, Blutlipide, Fetuin-A und hs-CRP zur Baseline und nach 10-wöchiger Intervention.

		LA-Gruppe		ALA-Gruppe			SDA-Gruppe			DHA-Gruppe		
	Wo.	n = 46		n = 15		P ⁺	n = 15		P ⁺	n = 16		P ⁺
Gewicht	0	80,77	± 14,16	79,10	± 10,53	NS	80,06	± 17,52	NS	83,29	± 15,38	NS
(kg)	10	81,32	± 14,54**	78,86	± 9,98		80,58	± 17,75		83,34	± 14,53	
BMI	0	28,35	± 4,25	28,10	± 3,84	NS	27,79	± 4,83	NS	29,21	± 5,11	NS
(kg/m ²)	10	28,53	± 4,33**	28,00	± 3,40		27,95	± 4,73		29,18	± 4,92	
SYS	0	145,61	± 18,37	153,00	± 23,43	NS	141,57	± 16,26	NS	147,60	± 22,28	NS
(mmHg)	10	144,85	± 20,96	147,69	± 13,09		136,93	± 12,29		139,27	± 17,51	
DIA	0	88,34	± 10,06	91,62	± 11,48	NS	86,29	± 11,51	NS	89,80	± 11,18	NS
(mmHg)	10	89,80	± 14,84	88,15	± 8,39		85,14	± 10,41		89,73	± 10,35	
TAG	0	2,04	± 0,93	1,86	± 0,51	NS	1,75	± 0,77	NS	1,68	± 0,81	NS
(mmol/L)	10	1,91	± 1,06	1,87	± 0,89		1,66	± 0,75		1,60	± 0,99	
TC	0	6,33	± 1,12	6,19	± 1,31	NS	6,03	± 1,45	NS	5,77	± 1,06	NS
(mmol/L)	10	5,83	± 1,37**	5,38	± 1,21*		6,00	± 1,82		6,14	± 1,17*	
LDL	0	4,10	± 0,98	4,02	± 1,18	NS	3,99	± 1,24	NS	3,77	± 0,91	NS
(mmol/L)	10	3,77	± 1,15**	3,45	± 1,09*		3,99	± 1,52		4,01	± 1,07	
HDL	0	1,28	± 0,44	1,26	± 0,42	NS	1,21	± 0,38	NS	1,20	± 0,34	NS
(mmol/L)	10	1,29	± 0,48	1,20	± 0,28		1,28	± 0,39		1,32	± 0,43*	
LDL/HDL	0	3,51	± 1,25	3,48	± 1,14	NS	3,44	± 1,04	NS	3,37	± 1,19	NS
(mmol/L)	10	3,17	± 1,08***	3,00	± 0,97**		3,31	± 1,25		3,36	± 1,38	
Lp(a)	0	288,30	± 474,43	290,53	± 506,31	NS	346,40	± 524,01	NS	143,06	± 157,57	NS
(mg/L)	10	292,13	± 457,43**	303,53	± 482,05		399,13	± 588,48*		168,56	± 183,78*	
oxLDL	0	79,60	± 19,13	79,07	± 16,05	NS	75,33	± 13,52	NS	72,38	± 15,01	NS
(U/L)	10	74,49	± 16,98**	75,93	± 15,05		74,20	± 12,47		69,81	± 8,83	
hs-CRP	0	3,85	± 5,57	2,73	± 3,05	NS	2,97	± 3,90	NS	4,18	± 3,78	NS
(mg/L)	10	3,84	± 6,24	8,54	± 24,53		2,59	± 3,30		9,21	± 17,07	
Fetuin-A	0	233,3	± 25,3	220,21	± 30,2	NS	231,3	± 30,4	NS	228,6	± 42,6	NS
µg/mL	10	248,1	± 33,6***	236,17	± 27,2**		249,5	± 29,8*		256,3	± 39,5*	

BMI, Body Mass Index; SYS, systolischer Blutdruck; DIA, diastolischer Blutdruck; TAG, Triacylglyceride; TC, Gesamt Cholesterol; LDL, Low-Density-Lipoprotein Cholesterol; HDL, High-Density-Lipoprotein Cholesterol; Lp(a), Lipoprotein a;

oxLDL, Oxidiertes LDL; hs-CRP, Hoch-sensitives C-reaktives Protein

Darstellung der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, P ≤ 0,050*, P ≤ 0,010**, P ≤ 0,001***

P⁺ Interventionsperiode nach 10 Wo vs. Placeboperiode nach 10 Wochen

NS Nicht-Signifikant (P > 1,000)

LA-Gruppe

Innerhalb der Gruppe zeigte sich eine signifikante Veränderung des Gewichtes und somit auch des BMI um $0,6 \pm 1,8$ %. Keinen signifikanten Einfluss hatte die 10-wöchige Intervention auf den Blutdruck, TAG, HDL-Cholesterol und das hs-CRP. Das Gesamt-Cholesterol (TC) wurde um $-7,7 \pm 16,0$ % signifikant gesenkt, bedingt durch eine Verringerung des LDL-Cholesterols um $-7,9 \pm 18,1$ %. Dies resultiert in einem verbesserten Quotienten aus LDL- und HDL-Cholesterol ($-8,7 \pm 13,5$ %). Das Lp(a) stieg um $29,3 \pm 70,7$ % nach der 10-wöchigen Intervention an, hingegen das oxLDL um $-5,1 \pm 16,5$ % sank. Die Fetuin-A Gehalte stiegen infolge der Intervention um $7,2 \pm 11,8$ %.

ALA-Gruppe

Nach 10-wöchiger Intervention wurden keine signifikanten Veränderungen von Gewicht, BMI, Blutdruck, TAG, HDL-Cholesterol, Lp(a), oxLDL und hs-CRP gemessen. Das TC sank um $-10,8 \pm 22,48$ % gekennzeichnet durch eine Reduktion des LDL-Cholesterols um $-11,9 \pm 22,4$ % und somit auch des LDL/HDL Quotienten um $-11,2 \pm 16,0$ %. Die Plasma Fetuin-A Gehalte erhöhten sich innerhalb der Gruppe um $8,0 \pm 10,8$ %.

SDA-Gruppe

Gewicht, BMI, Blutdruck, TAG, TC, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL/HDL Quotienten, oxLDL und das hs-CRP blieben nach der Intervention mit Echiumöl angereicherten Lebensmitteln unbeeinflusst. Die Lp(a) stieg signifikant um $32,6 \pm 49,7$ %, sowie das Fetuin-A um $8,7 \pm 13,1$ %.

DHA-Gruppe

Innerhalb der DHA Gruppe kam es zu keiner Veränderung von Gewicht, BMI, Blutdruck, TAG, LDL-Cholesterol, LDL/HDL Quotient, oxLDL und hs-CRP. Das TC stieg nach 10-wöchiger Intervention um $6,9 \pm 11,3$ % bedingt durch eine signifikante Erhöhung des HDL-Cholesterols um $9,9 \pm 14,1$ %. Lp(a) stieg um $28,3 \pm 32,0$ % signifikant an, ebenso das Fetuin-A um $25,6 \pm 48,8$ %.

Vergleich zwischen den Gruppen

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Endwerte nach 10-wöchiger Intervention zwischen allen Gruppen. Mit Ausnahme des systolischen Blutdrucks zwischen der ALA-Gruppe und der SDA-Gruppe ($P < 0,037$), dieser war nach der 10-wöchigen Intervention in der SDA-Gruppe signifikant geringer.

5.1.1 Sensorik der Lebensmittel

Bei der letzten Blutabnahme der jeweiligen Interventionsphasen wurde den Probanden ein Bewertungsbogen für die Studienlebensmittel ausgehändigt. Hierbei sollten die Produkte anhand des Geschmacks und des Aussehens bewertet werden. Die Bewertungsskala war von 1 (schlecht) bis 5 Punkten (sehr lecker) ausgelegt.

Tabelle 9: Bewertung des Studienlebensmittel- Kriterium: Geschmack.

Geschmack	LA Gruppe n = 42	ALA Gruppe n = 15	SDA Gruppe n = 16	DHA Gruppe n = 15
Brötchen	3,90 ± 1,14	4,07 ± 1,03	4,50 ± 0,73	3,79 ± 1,05
Wurst	2,82 ± 1,05	3,00 ± 1,13	3,13 ± 1,02	2,79 ± 0,80
Filinchen	3,81 ± 1,15	3,80 ± 1,08	4,19 ± 1,05	3,93 ± 1,07
Getränk	3,51 ± 1,21	3,33 ± 1,29	2,69 ± 1,14	3,36 ± 1,39

LA, Linolsäure; ALA, α -Linolensäure; SDA, Stearidonsäure; DHA, Docosahexaensäure.

Die Brötchen wurden größtenteils in der Placebophase (angereichert mit Sonnenblumenöl, LA-Gruppe) positiv bewertet. Lediglich der malzige Geschmack wurde von einem Probanden bemängelt. In den Interventionsgruppen ALA und SDA gab es keine Anmerkungen der Probanden. Ein Proband in der DHA-Gruppe schmeckte eine „fischige Note“ in den Brötchen. Die geringste Bewertung wurde den Brötchen in der DHA-Gruppe gegeben. Bei der Bewertung der Wurst wurde von den Probanden kein Fehlgeschmack ermittelt. Lediglich die Eintönigkeit der Wurstsorte und die Geschmacksarmut wurden über den Zeitraum von 10-Wochen bemängelt. Die Filinchen mit Schokoaufstrich erzielten in der geschmacklichen Bewertung hohe Werte und unterschieden sich nicht unter den Gruppen. Am schlechtesten in der Bewertung wurde das Milchpulver bewertet. Die beste Bewertung wurde in der Placebogruppe erzielt. In der ALA-Gruppe schmeckten 2 Probanden einen Fehlgeschmack der Milch heraus. In der SDA-Gruppe musste ein Proband nach Verzehr der Milch aufstoßen. Die meisten geschmacklichen Irritationen traten in der DHA-Gruppe auf, wobei die Probanden einen „fischigen Geschmack“ beschrieben (3 von 15 Probanden).

5.2 Verzehrhäufigkeits-Protokoll

Die Verzehrhäufigkeits-Protokoll (FFP) wurden von den Probanden in der Woche vor und während der letzten Woche der Interventionsperiode geführt. Zur Ermittlung des Ernährungsverhaltens wurden 7-tägige Ernährungsprotokolle verwendet. In der letzten Woche vor der Blutabnahme wurden die Studienlebensmittel, welche von den Probanden in ihre tägliche Ernährung integriert werden sollten, nicht berücksichtigt. Es zeigte sich, dass durch die Intervention der Studienprodukte, die Verzehrsmenge von Kohlenhydraten und Ballaststoffen in der LA-, ALA- und DHA-Gruppe signifikant sank. Ebenso die Menge an Protein in der ALA-Gruppe. Die Gesamtenergieaufnahme sank signifikant in der ALA-Gruppe. Die Verzehrhäufigkeit von Gesamtfett, Cholesterol, Vitamin E, SFA, MUFA und PUFA blieb in allen Gruppen unverändert.

Tabelle 10: Ergebnisse der Verzehrhäufigkeits-Protokolle eine Woche vor und während der letzten Woche der Interventionsperiode.

		LA-Gruppe			ALA-Gruppe			SDA-Gruppe			DHA-Gruppe					
	Wo.	n = 42			n = 12			P	n = 13			P	n = 12			P
Energie	0	1977,53	±	656,03	2316,24	±	902,15	NS	2140,41	±	522,13	NS	1879,08	±	1042,72	NS
(kcal)	10	1873,06	±	630,74	1871,01	±	804,14*		2182,58	±	782,28		1561,08	±	479,77	
Kohlenhydrate	0	230,15	±	82,89	261,74	±	92,77	NS	261,89	±	76,37	NS	196,42	±	110,15	< 0.050
(g)	10	200,18	±	69,71*	186,79	±	79,42 **		230,55	±	89,11		149,82	±	59,47*	
Protein	0	82,09	±	28,96	95,99	±	36,54	NS	81,48	±	26,66	NS	80,42	±	42,94	NS
(g)	10	75,75	±	30,01	74,61	±	29,62 **		88,91	±	35,70		68,07	±	23,05	
Gesamtfett	0	71,52	±	27,10	86,50	±	45,51	NS	76,58	±	21,28	NS	75,79	±	44,26	NS
(g)	10	76,26	±	26,42	80,29	±	38,14		85,14	±	39,11		67,89	±	21,58	
SFA	0	28,53	±	11,32	36,03	±	19,65	NS	30,96	±	8,92	NS	30,75	±	19,98	NS
(g)	10	32,39	±	12,70 [†]	34,87	±	16,78		34,68	±	15,68		26,33	±	10,83	
MUFA	0	24,37	±	10,13	29,46	±	15,94	NS	27,16	±	8,42	NS	25,91	±	15,27	NS
(g)	10	26,77	±	9,86	29,12	±	15,09		31,36	±	16,19		24,52	±	7,34	
PUFA	0	10,89	±	4,80	12,45	±	6,46	NS	11,25	±	3,73	NS	10,64	±	5,76	NS
(g)	10	11,00	±	4,88	10,00	±	5,12		13,17	±	6,00		11,47	±	5,51	
Cholesterol	0	293,00	±	123,93	330,69	±	190,94	NS	287,14	±	110,44	NS	316,73	±	197,72	NS
(mg)	10	326,58	±	151,38	337,15	±	176,99		389,90	±	220,24		328,26	±	192,87	
Ballaststoffe	0	23,56	±	11,51	26,27	±	9,46	NS	26,94	±	7,78	NS	21,27	±	11,78	NS
(g)	10	20,08	±	9,00	17,20	±	5,72		22,88	±	11,47 [†]		15,72	±	7,83 *	
Vitamin E	0	9,24	±	4,74	10,06	±	4,20	NS	9,50	±	3,16	NS	8,38	±	4,72	NS
(g)	10	8,50	±	3,64	8,67	±	3,11		10,49	±	5,06		9,35	±	5,00	

LA, Linolsäure; ALA, α-Linolensäure; DHA, Docosahexaensäure;

SFA, gesättigte Fettsäuren; MUFA, einfach-ungesättigte Fettsäuren; PUFA, mehrfach-ungesättigte Fettsäuren.

Darstellung der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung.

Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, $P \leq 0,050^*$, $P \leq 0,010^{**}$, $P \leq 0,001^{***}$

P[†] Interventionsperiode nach 10 Wo vs. Placeboperiode nach 10 Wochen

NS Nicht-Signifikant ($P > 1,000$)

^t Statistischer Trend ($P < 0,100$)

5.3 Fettsäurenverteilung in Plasma- und Erythrozytenlipiden

5.3.1 Plasma Lipide

Anhand der spezifischen Fettsäuren der jeweiligen verwendeten Öle (Sonnenblumen-, Lein-, Echium- und Mikroalgenöl), wurde der Verzehr der angereicherten Lebensmittel, durch die Änderung der Fettsäurenverteilung in den Plasmalipiden, deutlich. In der LA-Gruppe stieg die Konzentration von LA nach 10-wöchiger Intervention mit Sonnenblumenöl-angereicherten Lebensmitteln um 14 ± 19 % FAME. In der ALA-Gruppe konnte ein Anstieg der ALA von 343 ± 326 % FAME und in der SDA-Gruppe ein Anstieg von 179 ± 146 % FAME erzielt werden. Innerhalb der DHA-Gruppe erhöhte sich die Konzentration von DHA um 137 ± 95 % FAME.

LA-Gruppe

Begingt durch einen Anstieg der AA (nicht signifikant) und einem leichten Abfall der EPA-Konzentration kam es zu einer signifikanten Veränderung des AA/EPA Verhältnisses. Ebenso wurde das $n-6/n-3$ -Verhältnis signifikant erhöht (21 ± 54 % FAME). Die Summe aus SFA blieb unbeeinflusst, hingegen die Summe an MUFA sanken und PUFA signifikant erhöht wurden.

ALA-Gruppe

Nach der 10-wöchigen Intervention mit Leinöl angereicherten Lebensmitteln, stieg die Konzentration an ETA, die direkte Vorstufe der EPA, in der ALA-Gruppe signifikant. Ebenso erhöhte sich die EPA-Konzentration nach 10 Wochen um 44 ± 74 % FAME ($P < 0.089$). Die DPA wurde ebenso signifikant gesteigert. Durch die Erhöhung der ALA-Konzentration wurde das LA/ALA Verhältnis signifikant verbessert, sowie das $n-6/n-3$ Verhältnis. Die Summen aus SFA, MUFA und PUFA blieben unbeeinflusst.

SDA-Gruppe

Innerhalb der SDA-Gruppe erhöhte sich die Konzentration an AA in den Plasmalipiden signifikant (16 ± 14 % FAME). Die ETA- (413 ± 357 % FAME), EPA- (170 ± 168 % FAME) und DPA-Konzentrationen (75 ± 60 % FAME) stiegen nach 10-wöchiger Intervention signifikant. Ebenso die AA-Konzentration. Es kam zu einer Verschiebung des Verhältnisses von LA/ALA, AA/EPA und $n-6/n-3$. Wie in der ALA-Gruppe blieb die Summe aus SFA unbeeinflusst, jedoch sank die Summe an MUFA und die PUFA wurden erhöht.

DHA-Gruppe

Durch die Intervention mit DHA angereicherten Lebensmitteln wurde die DPA-Konzentration signifikant gesenkt (-30 ± 19 % FAME). Das $n-6/n-3$ Verhältnis verbesserte sich signifikant. Die Summe an MUFA sank nach 10-wöchiger Intervention, die Summe an PUFA hingegen erhöhte sich signifikant.

Vergleich zwischen den Gruppen

Im Vergleich zur Placebogruppe (LA-Gruppe) wurde in allen $n-3$ Verum-Gruppen der Quotient aus $n-6$ zu $n-3$ signifikant verbessert. Die ALA- und SDA-Gruppe zeigten eine signifikante Verbesserung des Quotienten aus LA/ALA und AA/EPA im Vergleich zur Placebogruppe. Der AA/EPA Quotienten in der DHA-Gruppe unterschied sich nach 10-wöchiger Intervention nicht von der ALA-Gruppe, jedoch von der SDA-Gruppe. Die DHA-Konzentration war in der DHA-Gruppe im Vergleich zu allen anderen Gruppen erhöht. Die DPA-Konzentrationen unterschieden sich zwischen den $n-3$ Verum-Gruppen im Vergleich zur Placebogruppe, jedoch auch untereinander (ALA zu SDA, ALA zu DHA, DHA zu SDA). Aufgrund der Interventionen wurden die EPA-Konzentrationen in der ALA- und SDA-Gruppe erhöht, dies resultierte in einem signifikant höheren Gehalt an EPA in den Plasmalipiden in den beiden Gruppen, verglichen mit der Placebogruppe und untereinander ($P < 0,012$). Die EPA-Konzentrationen der SDA-Gruppe unterschieden sich zusätzlich signifikant von der DHA-Gruppe. Die Endwerte der ETA unterscheiden sich zwischen allen Gruppen außer LA- vs. DHA-Gruppe. Die Gehalte an AA waren im Vergleich zwischen der SDA- und DHA-Gruppe mit der Placebogruppe signifikant verschieden, ebenso zwischen der ALA- und SDA- und DHA-Gruppe. Die ALA-Konzentration war in der ALA- und SDA-Gruppe signifikant verschieden zur Placebo- und DHA-Gruppe aber auch untereinander. Unterschiede zwischen den Gehalten an LA ergaben sich zwischen der LA-Gruppe verglichen mit der SDA- und DHA-Gruppe.

Tabelle 11: Veränderung der Fettsäurenverteilung der Plasmalipide nach 10-wöchiger Intervention.

% FAME	Wo.	LA-Gruppe		ALA-Gruppe		SDA-Gruppe		DHA-Gruppe	
		n = 46		n = 15	p ⁺	n = 15	p ⁺	n = 16	p ⁺
LA	0	25,94 ± 4,96		25,28 ± 2,71	NS	26,58 ± 5,23	< 0,010	26,13 ± 4,97	NS
Δ	10	3,280 ± 4,86***		1,650 ± 4,96		-1,567 ± 5,36		0,394 ± 4,43	
ALA	0	0,54 ± 0,32		0,53 ± 0,10	< 0,001	0,54 ± 0,18	< 0,001	0,46 ± 0,18	NS
Δ	10	-0,020 ± 0,25		1,670 ± 1,47***		0,866 ± 0,53***		-0,044 ± 0,14	
AA	0	5,13 ± 1,22		5,35 ± 1,27	NS	5,36 ± 0,88	< 0,010	6,02 ± 1,37	< 0,010
Δ	10	0,272 ± 1,12		-0,451 ± 1,22		0,774 ± 1,12**		0,152 ± 1,47	
ETA	0	0,09 ± 0,05		0,10 ± 0,03	< 0,001	0,09 ± 0,05	< 0,001	0,08 ± 0,04	NS
Δ	10	0,001 ± 0,08		0,079 ± 0,07***		0,297 ± 0,21***		-0,006 ± 0,03	
EPA	0	0,67 ± 0,52		0,76 ± 0,40	< 0,001	0,77 ± 0,53	< 0,001	0,71 ± 0,39	< 0,050
Δ	10	-0,058 ± 0,37		0,236 ± 0,49		0,882 ± 0,81***		0,084 ± 0,43	
DPA	0	0,34 ± 0,10		0,37 ± 0,11	< 0,010	0,39 ± 0,13	< 0,001	0,35 ± 0,10	< 0,001
Δ	10	0,005 ± 0,09		0,050 ± 0,13*		0,257 ± 0,21***		-0,117 ± 0,06***	
DHA	0	1,26 ± 0,52		1,51 ± 0,44	NS	1,37 ± 0,60	NS	1,20 ± 0,42	< 0,001
Δ	10	0,050 ± 0,51		-0,113 ± 0,55		-0,047 ± 0,44		1,641 ± 1,41***	
LA/ALA	0	57,18 ± 24,73		49,28 ± 8,38	< 0,001	54,13 ± 19,74	< 0,001	63,06 ± 20,78	NS
Δ	10	7,994 ± 24,88		-31,539 ± 11,40***		-33,001 ± 10,46***		8,085 ± 27,43	
AA/EPA	0	10,04 ± 5,13		8,14 ± 3,06	< 0,010	10,64 ± 7,19	< 0,010	10,48 ± 4,80	NS
Δ	10	1,683 ± 7,49*		-1,687 ± 4,85		-5,384 ± 4,19**		-0,155 ± 6,41	
n-6/n-3	0	12,72 ± 4,64		10,46 ± 2,53	< 0,001	12,09 ± 4,51	< 0,001	13,35 ± 4,40	< 0,010
Δ	10	1,370 ± 5,53*		-2,965 ± 3,79**		-5,114 ± 2,90***		-3,522 ± 5,12**	
SFA	0	34,22 ± 5,14		34,42 ± 2,13	NS	33,96 ± 3,26	NS	33,82 ± 3,57	NS
Δ	10	-0,841 ± 2,82		-1,349 ± 3,66		0,493 ± 2,72		0,874 ± 2,61	
MUFA	0	28,73 ± 3,82		28,71 ± 3,19	NS	27,92 ± 3,04	NS	28,19 ± 3,26	NS
Δ	10	-2,725 ± 3,42***		-1,293 ± 3,43		-3,467 ± 3,37***		-3,000 ± 4,06***	
PUFA	0	36,37 ± 5,75		36,36 ± 4,01	NS	37,54 ± 5,81	NS	37,40 ± 6,63	NS
Δ	10	3,680 ± 5,37***		2,789 ± 6,47		3,109 ± 5,47**		2,145 ± 6,22*	

LA, Linolsäure; ALA, α-Linolensäure; AA, Arachidonsäure; ETA, Eicosatetraensäure; EPA, Eicosapentaensäure; DPA, Docosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure; SFA, gesättigte Fettsäuren; MUFA, einfach-ungesättigte Fettsäuren; PUFA, mehrfach-ungesättigte Fettsäuren.

Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, P ≤ 0,050*, P ≤ 0,010**, P ≤ 0,001***.

P⁺ Verum Phase nach 10-wöchiger Intervention vs. Placebo Phase nach 10-wöchiger Intervention.

Darstellung der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung.

NS Nicht-Signifikant (P > 0,050).

5.3.2 Erythrozyten Lipide

Die Veränderungen in der Fettsäurenverteilung durch die Interventionen waren zwischen den Plasma- und Erythrozytenlipiden vergleichbar. Nach der jeweiligen 10-wöchigen Intervention mit den verschiedenen Ölen stiegen die für die Öle charakteristischen Fettsäuren signifikant an.

LA-Gruppe

Durch die Intervention mit sonnenblumenölangereicherten Lebensmitteln sank die Konzentration an ALA, ETA, EPA und DHA, LA und AA hingegen stiegen signifikant. Dadurch stiegen die Quotienten aus LA/ALA, AA/EPA und $n-6/n-3$.

ALA- und SDA-Gruppe

In den Gruppen ALA und SDA stiegen die ALA- und ETA-Gehalte nach 10-wöchiger Intervention signifikant. Ebenso erhöhte sich durch die Intervention die LC-PUFA, EPA um 38 ± 37 % FAME in der ALA-Gruppe und um durchschnittlich 73 ± 59 % FAME in der SDA-Gruppe. Weiterhin stiegen auch die Konzentrationen an DPA in beiden Gruppen signifikant (ALA-Gruppe: 21 ± 12 % FAME, SDA-Gruppe: 38 ± 18 % FAME). Der Quotient aus LA/ALA verringerte sich in beiden Gruppen, ebenso wie das Verhältnis von AA/EPA (ALA-Gruppe: -24 ± 22 % FAME, SDA-Gruppe: -28 ± 47 % FAME) und $n-6/n-3$ (ALA-Gruppe: -14 ± 12 % FAME, SDA-Gruppe: -15 ± 23 % FAME).

DHA-Gruppe

Innerhalb der DHA-Gruppe erhöhte sich die DHA in den Erythrozytenlipiden um 79 ± 46 % FAME, hingegen LA, ALA, AA und DPA signifikant sanken. Das Verhältnis aus AA zu EPA verringerte sich um -12 ± 21 % FAME sowie der Quotient aus $n-6/n-3$ (-28 ± 13 % FAME).

Die Summe an SFA wurde in keiner der Interventionsgruppen beeinflusst, mit Ausnahme eines tendenziellen Anstieges in der SDA-Gruppe, verfehlte dort jedoch das Signifikanzniveau (2 ± 4 % FAME, $P < 0,067$). Die Summe an MUFA sank in der LA-, ALA- und SDA-Gruppe, jedoch nicht in der DHA-Gruppe. Die PUFA erhöhten sich nur in der Placebogruppe.

Vergleich zwischen den Gruppen

Im Gegensatz zu der Placebogruppe (10 ± 11 % FAME) sank in der SDA-Gruppe (-14 ± 9 % FAME) und DHA-Gruppe (-9 ± 13 % FAME) die LA signifikant. Nach der jeweiligen 10-wöchigen Intervention waren, im Vergleich zur Placebogruppe und auch zwischen ALA- vs. SDA- und ALA- vs. DHA-Gruppe, signifikant geringere LA-Gehalte in den Erythrozytenlipiden in allen *n-3* Verumgruppen festzustellen. Die ALA-Gehalte nach 10-wöchiger Intervention unterschieden sich von der ALA- und SDA-Gruppe zur Placebogruppe, aber auch untereinander. Die geringsten Gehalte, nach 10-wöchiger Intervention an AA, wurden im Vergleich zu allen anderen Gruppen in der ALA-Gruppe gemessen. In der ALA- und SDA-Gruppe stieg die ETA infolge der Intervention im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant an, ebenso unterscheiden sich die ALA- und SDA-Gruppe anhand der Endwerte untereinander, indem es in der SDA-Gruppe zu einem größeren Anstieg der ETA kam. Die EPA-Gehalte unterschieden sich in allen *n-3* Verumgruppen von der Placebogruppe, jedoch nicht signifikant zwischen der ALA- und der SDA-Gruppe ($P < 0,212$). Im Vergleich zwischen Placebo und *n-3* Verumgruppen wurden in der ALA- und SDA-Gruppe deutlich höhere Werte an DPA nach Intervention gemessen. Die DPA-Werte sanken am stärksten in der DHA-Gruppe. Bedingt durch die DHA-reiche Intervention in der DHA-Gruppe wurde in dieser Gruppe, der höchste Gehalt an DHA im Vergleich zu allen anderen Gruppen gemessen. Der größte Abfall des DHA-Anteils wurde in der SDA-Gruppe gemessen. Der Quotient aus LA und ALA veränderte sich signifikant in der ALA- und SDA-Gruppe im Vergleich mit der Placebo- und DHA-Gruppe. Das Verhältnis aus AA und EPA sowie *n-6/n-3* wurde in allen Interventionsgruppen signifikant moduliert, es zeigten sich im Vergleich mit der Placebogruppe, signifikant geringere Werte in den *n-3* Verumgruppen. Ebenfalls unterschied sich der AA/EPA-Quotient nach 10-wöchiger Intervention zwischen der ALA- und DHA-Gruppe ($P < 0,040$). Die Konzentration an SFA unterschied sich nach Intervention zwischen der LA- und der SDA-Gruppe, innerhalb der SDA-Gruppe kam es zu einem Anstieg um 2 ± 4 %. Nach Intervention waren Unterschiede zwischen der LA- und ALA- sowie ALA- und SDA-Gruppe in Bezug auf die MUFA Konzentration zu verzeichnen. Die Summe der PUFA unterschied sich nach Intervention zwischen der Placebo- und der LA-Gruppe.

Der *n-3*-Index in den Erythrozytenlipiden wurde in der ALA- und SDA-Gruppe leicht moduliert (ALA-Gruppe: 6 ± 14 % FAME, SDA-Gruppe: 8 ± 26 % FAME, NS) und unterschied sich

signifikant zwischen der Placebo- und ALA-Gruppe nach 10 Wochen Intervention. In der DHA-Gruppe stieg der *n*-3-Index um 65 ± 38 % FAME signifikant an. In der Placebogruppe sank der *n*-3-Index hingegen um -4 ± 19 % FAME. Die ALA- und SDA-Gruppe unterschieden sich nach 10-wöchiger Intervention nicht voneinander.

Tabelle 12: Veränderung der Fettsäurenverteilung der Erythrozytenlipide nach 10-wöchiger Intervention.

% FAME	Wo.	LA-Gruppe		ALA-Gruppe		SDA-Gruppe		DHA-Gruppe	
		n = 46		n = 15	p ⁺	n = 15	p ⁺	n = 16	p ⁺
LA	0	11,73 ± 1,46		11,80 ± 0,90	< 0,050	12,21 ± 2,05	< 0,001	11,84 ± 1,80	< 0,001
Δ	10	1,088 ± 1,65***		-0,009 ± 1,13		-1,823 ± 1,64***		-1,168 ± 1,35**	
ALA	0	0,17 ± 0,05		0,16 ± 0,03	< 0,001	0,17 ± 0,05	< 0,001	0,15 ± 0,03	NS
Δ	10	-0,034 ± 0,03***		0,342 ± 0,18***		0,191 ± 0,08***		-0,022 ± 0,04**	
AA	0	13,97 ± 0,97		13,51 ± 1,33	< 0,010	14,09 ± 0,92	NS	15,05 ± 1,52	NS
Δ	10	0,416 ± 1,28*		-0,338 ± 1,26		0,216 ± 0,95		-0,821 ± 1,61**	
ETA	0	0,08 ± 0,03		0,08 ± 0,02	< 0,001	0,07 ± 0,02	< 0,001	0,05 ± 0,03	NS
Δ	10	-0,017 ± 0,04*		0,049 ± 0,06**		0,173 ± 0,15***		0,017 ± 0,03	
EPA	0	0,97 ± 0,32		0,96 ± 0,35	< 0,001	0,95 ± 0,38	< 0,001	0,88 ± 0,25	< 0,010
Δ	10	-0,187 ± 0,23***		0,298 ± 0,35**		0,595 ± 0,56***		0,085 ± 0,25	
DPA	0	2,17 ± 0,41		2,04 ± 0,31	< 0,001	2,14 ± 0,31	< 0,001	2,10 ± 0,20	< 0,001
Δ	10	-0,105 ± 0,29**		0,407 ± 0,33***		0,758 ± 0,48***		-0,623 ± 0,23***	
DHA	0	4,30 ± 0,97		4,31 ± 0,97	NS	4,02 ± 1,02	< 0,050	3,73 ± 0,80	< 0,001
Δ	10	-0,218 ± 0,72*		-0,090 ± 0,94		-0,426 ± 0,55		2,840 ± 1,71***	
LA/ALA	0	75,17 ± 22,82		76,59 ± 15,29	< 0,001	79,31 ± 25,97	< 0,001	82,01 ± 16,02	NS
Δ	10	25,754 ± 24,72***		-51,047 ± 6,82***		-48,641 ± 9,33***		7,781 ± 23,18	
AA/EPA	0	16,18 ± 6,02		16,15 ± 7,28	< 0,001	16,99 ± 6,26	< 0,001	18,73 ± 6,52	< 0,050
Δ	10	3,883 ± 6,33***		-4,526 ± 5,45***		-5,724 ± 6,23**		-2,622 ± 6,11**	
<i>n</i> -6/ <i>n</i> -3	0	4,01 ± 0,73		4,11 ± 1,11	< 0,001	4,25 ± 0,76	< 0,001	4,63 ± 0,83	< 0,001
Δ	10	0,564 ± 0,76***		-0,641 ± 0,75***		-0,714 ± 0,74**		-1,281 ± 0,95***	
SFA	0	42,00 ± 1,30		41,75 ± 1,26	NS	41,94 ± 1,76	< 0,010	41,71 ± 1,05	NS
Δ	10	-0,202 ± 0,99		0,498 ± 0,85		0,772 ± 1,25		0,518 ± 0,73	
MUFA	0	19,39 ± 1,04		20,10 ± 1,41	< 0,050	19,28 ± 1,15	NS	19,15 ± 0,82	NS
Δ	10	-0,793 ± 1,21***		-0,645 ± 1,70*		-0,962 ± 1,12*		-0,509 ± 0,67	
PUFA	0	38,66 ± 1,33		38,21 ± 1,57	< 0,001	38,83 ± 2,02	NS	39,20 ± 0,83	NS
Δ	10	0,997 ± 1,17***		0,155 ± 1,54		0,185 ± 1,19		-0,011 ± 1,07	
<i>n</i> -3-index	0	5,21 ± 1,13		5,27 ± 1,22	< 0,050	4,98 ± 1,23	NS	4,61 ± 0,96	< 0,001
Δ	10	-0,296 ± 0,85*		0,208 ± 1,04		0,170 ± 0,78		2,925 ± 1,88***	

LA, Linolsäure; ALA, α-Linolensäure; AA, Arachidonsäure; ETA, Eicosatetraensäure; EPA, Eicosapentaensäure; DPA, Docosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure; SFA, gesättigte Fettsäuren; MUFA, einfach-ungesättigte Fettsäuren; PUFA, mehrfach-ungesättigte Fettsäuren.

Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, $P \leq 0,050^*$, $P \leq 0,010^{**}$, $P \leq 0,001^{***}$.

P⁺ Verum Phase nach 10-wöchiger Intervention vs. Placebo Phase nach 10-wöchiger Intervention.

Darstellung der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung.

NS Nicht-Signifikant ($P > 0,050$).

5.4 Tocopherole

Mit Ausnahme des Milchpulvers wurden die Studienprodukte nicht zusätzlich mit Tocopherolen angereichert. Während der Herstellung wurde das Milchpulver mit Pflanzenölen und zusätzlich 10-15 mg α -Tocopherol Äquivalenten/100 g angereichert. Die Studienöle variierten stark in ihrer natürlichen Tocopherol-Zusammensetzung (Tabelle 6). Im Vergleich zum α -Tocopherol-reichen Sonnenblumenöl hatten die anderen Öle wesentlich höhere Gehalte an γ -Tocopherol. Innerhalb der ALA-Gruppe stiegen die Plasmagehalte an γ -Tocopherol signifikant. In den anderen Gruppen kam es hingegen, nach der 10-wöchigen Intervention, zu keinem signifikanten Einfluss auf die Tocopherol-Plasmaspiegel.

Verglichen mit der Placebogruppe, unterschied sich die α -Tocopherol-Konzentration im Plasma nach Intervention signifikant ($P < 0,050$). Alle $n=3$ Interventionsgruppen wiesen nach der Intervention im Vergleich zur Placebogruppe signifikant höhere γ -Tocopherolgehalte auf.

Tabelle 13: Tocopherolgehalte im Plasma zur Baseline und nach 10-wöchiger Intervention mit den verschiedenen Studienprodukten.

	Wo.	LA-Gruppe n = 45	ALA-Gruppe n = 14	P^*	SDA-Gruppe n = 13	P^*	DHA-Gruppe n = 14	P^*
α -Tocopherol ($\mu\text{g/mL}$)	0	13,30 \pm 2,57	12,96 \pm 2,11	NS	13,69 \pm 3,09	NS	12,24 \pm 3,47	$< 0,050$
	10	13,46 \pm 2,90	12,59 \pm 1,92		12,58 \pm 2,19		11,36 \pm 2,19	
γ -Tocopherol ($\mu\text{g/mL}$)	0	0,51 \pm 0,27	0,50 \pm 0,24	$< 0,001$	0,56 \pm 0,29	$< 0,001$	0,62 \pm 0,39	$< 0,050$
	10	0,45 \pm 0,27	0,83 \pm 0,47*		0,80 \pm 0,39		0,63 \pm 0,26	

Darstellung der Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung.

P^* Verum Phase nach 10-wöchiger Intervention vs. Placebo Phase nach 10-wöchiger Intervention.

* Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, $P \leq 0,050^*$.

NS Nicht-Signifikant ($P > 0,050$).

5.5 Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNP - Single Nucleotide Polymorphism)

In vorangegangenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) in den Desaturasen Δ -5- und Δ -6 (FADS1 und 2) die endogene Synthese zu den längerkettigeren PUFA beeinflussen können. Bestimmte SNPs stehen ebenso im Zusammenhang, die Modulation der Blutlipide bei einer Fischölsupplementation zu beeinflussen, indem bei bestimmten identifizierten SNPs keine Modulation stattfindet (MADDEN et al. 2008, DAWCZYNSKI et al. 2013). Basierend auf diesen Daten, wurden 18 verschiedene SNP im FADS 1-3 ausgewählt und in allen Probanden genotypisiert (Tabelle A-4). Anschließend

wurden die Subgruppen hinsichtlich ihrer Veränderungen nach den 10-wöchigen Interventionen in den wichtigen Fettsäuren und den Blutlipiden verglichen.

5.6 Entzündungsmediatoren

5.6.1 Adhäsionsmoleküle

Die detektierten Gehalte an sPECAM-1, sICAM-3, sE-Selektin, sICAM-1, sP-Selektin und sVCAM-1 waren am unteren Rand der Nachweisgrenze. In der LA-Gruppe stieg die sPECAM-1 Konzentration um $23 \pm 44 \%$, hingegen die Konzentration an sE-Selektin um $-2 \pm 66 \%$ sank. In der ALA-Gruppe stieg der sPECAM-1 Gehalt um durchschnittlich $6 \pm 16 \%$, jedoch wurde das Signifikanzniveau verfehlt ($P < 0,058$). In der SDA-Gruppe konnte ein statistischer Trend ($P < 0,100$) in der Senkung der sE-Selektin Konzentration ($-12 \pm 28 \%$) ermittelt werden.

Tabelle 14: Adhäsionsmoleküle im Plasma vor und nach 10-wöchiger Intervention.

ng/ml	Wo.	LA-Gruppe		ALA-Gruppe		SDA-Gruppe		DHA-Gruppe	
		n = 44		n = 15		n = 15		n = 15	
sPECAM-1	0	206,72	± 85,22	202,81	± 84,88	219,89	± 117,76	207,23	± 101,18
	10	253,11	± 131,14***	219,22	± 102,48 ^t	230,53	± 112,96	254,06	± 119,28
sICAM-3	0	151,18	± 69,13	185,19	± 94,48	200,27	± 118,74	191,58	± 120,15
	10	157,88	± 77,08	176,61	± 74,05	205,16	± 135,36	206,77	± 115,62
sE-Selektin	0	128,64	± 54,46	114,89	± 53,64	125,39	± 71,73	136,64	± 52,48
	10	113,17	± 48,16*	113,26	± 60,07	96,73	± 46,96 ^t	120,35	± 43,56
sICAM-1	0	574,53	± 227,31	644,42	± 343,66	541,34	± 142,76	554,12	± 188,61
	10	574,77	± 251,98	559,76	± 234,55	527,84	± 234,78	527,98	± 208,24
sP-Selektin	0	411,70	± 278,41	387,45	± 262,50	437,42	± 330,65	369,00	± 248,99
	10	400,82	± 223,62	406,81	± 213,84	357,01	± 153,64	323,98	± 246,76
sVCAM-1	0	1460,17	± 807,94	3335,87	± 7739,29	1541,76	± 1189,35	1584,25	± 775,38
	10	1303,08	± 933,20	1188,62	± 665,51	1546,91	± 1344,76	1697,34	± 826,35

LA, Linolsäure; ALA, α -Linolensäure; SDA, Stearidonsäure; DHA, Docosahexaensäure.

Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, $P \leq 0,050^*$, $P \leq 0,001^{***}$

Darstellung der Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung

^t Statistischer Trend ($P < 0,100$)

5.6.2 Inflammationsmarker

In der LA- und SDA-Gruppe konnten nach 10-wöchiger Intervention keine Veränderungen gemessen werden. In der ALA-Gruppe stieg das proinflammatorische Interleukin-18 signifikant, sowie das Chemokin „stromal cell-derived factor 1“ (SDF-1 α), welches insbesondere vermehrt in entzündlichen Gewebe vorkommt. Innerhalb der DHA-Gruppe wurden nach Intervention höhere Konzentrationen an IL-18, Eotaxin und SDF-1 α gemessen. Die Ergebnisse der ALA- und DHA-Gruppe erscheinen äußerst kontrovers zu bestehenden anderen Studien, in denen inflammatorische Zytokine nach DHA-Supplementation gesenkt wurden (VEDIN et al. 2008). Weitere Studien wären hier erforderlich, um die Effekte einer ölreichen pflanzlichen Supplementation auf die Chemokine und Zytokine im Humanplasma zu ermitteln.

Tabelle 15: Ausgewählte Marker der Inflammation im Plasma vor und nach 10-wöchiger Intervention.

pg/mL	Wo.	LA-Gruppe n = 45	ALA-Gruppe n = 15	SDA-Gruppe n = 14	DHA-Gruppe n = 16
IL-18	0	32,11 \pm 26,76	26,73 \pm 29,13	32,35 \pm 34,85	31,45 \pm 30,74
	10	30,72 \pm 26,41	35,19 \pm 37,57*	36,94 \pm 42,82	42,99 \pm 24,72*
Eotaxin	0	49,85 \pm 37,93	42,24 \pm 31,94	38,61 \pm 31,38	58,47 \pm 42,62
	10	51,64 \pm 36,13	43,53 \pm 36,56	42,66 \pm 32,81	77,67 \pm 43,93**
IP-10	0	32,62 \pm 28,44	25,89 \pm 19,56	44,27 \pm 42,91	32,47 \pm 21,73
	10	27,54 \pm 20,88	25,78 \pm 21,17	42,04 \pm 60,33	37,49 \pm 35,94
SDF-1 α	0	678,70 \pm 518,66	489,43 \pm 443,42	483,72 \pm 291,48	540,13 \pm 296,37
	10	694,15 \pm 427,84	705,58 \pm 657,15*	516,32 \pm 355,25	875,01 \pm 403,16***

LA, Linolsäure; ALA, α -Linolensäure; SDA, Stearidonsäure; DHA, Docosahexaensäure.

Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, $P \leq 0,050^*$, $P \leq 0,010^{**}$, $P \leq 0,001^{***}$

[†] Statistischer Trend ($P < 0,100$)

Darstellung der Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung

5.6.3 Metabolite der Arachidonsäure

LA-Gruppe

In der Placebogruppe, welche den Verzehr mit Sonnenblumenöl angereicherten Lebensmittel abbildete, verringerte sich die LTB₄-Konzentration im Plasma nach Stimulation mit LPS/fMLP ($P < 0,001$; -33 ± 51 %). Durch die Stimulation mit Ca²-Ionophor sank die LTB₄-Konzentration, jedoch nicht signifikant ($P < 0,135$). Nach der 10-wöchigen Intervention sanken 5-HETE mit LPS/fMLP (-72 ± 452 %), Ca²-Ionophor (-4 ± 96 %) und Ca²-Ionophor + AA (-28 ± 43 %) stimuliert. Die 12-HHT Eicosanoide wurden nicht beeinflusst, jedoch war durch die Ca²-Ionophor + AA Stimulation ein statistischer Trend zu erkennen, welcher jedoch das Signifikanzniveau verfehlte ($P < 0,073$; 1 ± 133 %). Durch die Stimulation mit Ca²-Ionophor (-8 ± 96 %) und Ca²-Ionophor + AA (-31 ± 35 %) wurden die 12-HETE signifikant gesenkt. Durch die Stimulation mit Ca²-Ionophor + AA verringerten sich die 15-HETE jedoch nicht signifikant ($P < 0,075$; 209 ± 1065 %). Die Produkte der 5-LOX sanken mit allen Stimuli signifikant.

ALA-Gruppe

Die LTB₄-Konzentration LPS/fMLP stimuliert wurde, nach 10-wöchiger Intervention mit leinölangereicherten Lebensmitteln, signifikant gesenkt (-36 ± 16 %). Durch Ca²-Ionophor (-46 ± 23 %) und Ca²-Ionophor + AA (-54 ± 28 %) Stimulation wurden die 5-HETE signifikant verringert. Die Stimulation mit Ca²-Ionophor + AA führte zu einer Senkung von 12-HHT ($P < 0,093$; -63 ± 29 %), 12-HETE ($P < 0,069$; -63 ± 29 %) und 15-HETE ($P < 0,074$; -69 ± 21 %), verfehlte jedoch das Signifikanzniveau. Die 5-LOX Produkte LPS/fMLP und Ca²-Ionophor stimuliert sanken tendenziell. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurden die 15-HETE nach Intervention deutlich stärker beeinflusst ($P < 0,031$).

SDA-Gruppe

In der SDA-Gruppe, welche mit Echiumöl angereicherte Studienlebensmittel erhielt, sank die 5-HETE Konzentration nach LPS/fMLP ($P < 0,088$), Ca²-Ionophor ($P < 0,089$) und Ca²-Ionophor + AA ($P < 0,014$; -26 ± 21 %) Stimulation. Ebenfalls wurde die 12-HHT Konzentration Ca²-Ionophor ($P < 0,068$) und Ca²-Ionophor + AA ($P < 0,060$), sowie 12-HETE Ca²-Ionophor + AA ($P < 0,061$) stimuliert, gesenkt, verfehlte jedoch das Signifikanzniveau. Die Konzentration von 15-HETE wurde nach 10-wöchiger Intervention mit echiumöhlhaltigen-

Lebensmitteln signifikant um -78 ± 14 % gesenkt. Eine tendenzielle Senkung konnte bei den 5-LOX Produkten LPS/fMLP stimuliert, gezeigt werden. Im Vergleich mit der Placebogruppe war die Verringerung der 15-HETE Konzentration nach 10-Wochen Intervention signifikant höher ($P < 0,001$).

DHA-Gruppe

Innerhalb der DHA-Gruppe wurde die Konzentration an 15-HETE Ca^{2+} -Ionophor + AA stimuliert, signifikant gesenkt ($P < 0,043$; -39 ± 30 %). Im Vergleich mit der Placebo-Gruppe zeigte sich eine signifikant höhere Differenz zwischen dem Start- und End-Werten ($P < 0,051$). Durch die 10-wöchige Intervention mit Lebensmitteln, angereichert mit Mikroalgenölpulver, wurden die LTB_4 (LPS/fMLP stimuliert, $P < 0,116$), 5-HETE (Ca^{2+} -Ionophor + AA stimuliert, $P < 0,089$) und 12-HETE (Ca^{2+} -Ionophor + AA stimuliert, $P < 0,123$) Konzentrationen verringert, verfehlten aber ebenso wie die 5-LOX Produkte das Signifikanzniveau.

Tabelle 16: Arachidonsäure-Metabolite nach Vollblutstimulation zur Baseline und nach 10-wöchiger Intervention.

Stimulation		wks	LA-Gruppe n = 22		ALA-Gruppe n = 5		P [†]	SDA-Gruppe n = 7		P [†]	DHA-Gruppe n = 5		P [†]
<i>LTB₄</i>	LPS/fMLP [ng/ml]	0	15,6 ± 7,2		15,1 ± 8,1			17,6 ± 13,0			20,9 ± 11,2		
		10	8,9 ± 5,6		10,6 ± 7,7			10,0 ± 5,3			11,4 ± 12,9		
		Δ	-6,7 ± 6,5	***	-4,4 ± 1,5	**	NS	-7,6 ± 15,3	NS		-9,5 ± 10,6	t	NS
	Ca ²⁺ -ionophore [ng/ml]	0	38,5 ± 38,9		33,9 ± 20,9			33,1 ± 32,2			33,6 ± 27,0		
		10	28,1 ± 22,9		19,2 ± 15,7			37,7 ± 24,5			20,9 ± 11,1		
		Δ	-10,4 ± 31,3	t	-14,7 ± 24,2		NS	4,6 ± 18,4	NS		-12,7 ± 24,6		NS
	Ca ²⁺ -ionophore + AA [ng/ml]	0	42,7 ± 36,7		30,9 ± 17,8			43,8 ± 42,1			38,7 ± 29,1		
		10	37,4 ± 25,8		16,9 ± 14,6			51,8 ± 32,6			32,8 ± 15,1		
		Δ	-5,3 ± 28,7		-14,0 ± 24,8		NS	8,0 ± 25,5	NS		-6,0 ± 26,7		NS
<i>5-HETE</i>	LPS/fMLP [ng/ml]	0	16,7 ± 10,0		17,5 ± 14,5			22,4 ± 6,5			23,8 ± 13,8		
		10	11,3 ± 6,8		14,6 ± 7,7			13,3 ± 6,8			14,2 ± 14,7		
		Δ	-5,4 ± 9,7	*	-2,9 ± 8,2		NS	-9,0 ± 11,7	t	NS	-9,6 ± 14,2		NS
	Ca ²⁺ -ionophore [ng/ml]	0	68,6 ± 53,0		60,9 ± 22,4			70,3 ± 41,1			58,4 ± 41,8		
		10	43,6 ± 24,4		34,4 ± 19,6			46,0 ± 23,9			33,6 ± 11,1		
		Δ	-25,0 ± 43,4	**	-26,5 ± 16,3	*	NS	-24,3 ± 31,7	t	NS	-24,8 ± 38,8		NS
	Ca ²⁺ -ionophore + AA [ng/ml]	0	104,4 ± 55,7		79,5 ± 31,2			112,0 ± 37,7			103,8 ± 39,4		
		10	66,0 ± 33,9		39,9 ± 33,3			80,2 ± 31,2			67,4 ± 20,5		
		Δ	-38,3 ± 52,7	**	-39,6 ± 25,2	*	NS	-31,8 ± 24,3	**	NS	-36,4 ± 36,4	t	NS
<i>12-HHT</i>	Ca ²⁺ -ionophore [ng/ml]	0	95,1 ± 110,8		58,8 ± 24,9			87,6 ± 61,5			59,4 ± 42,5		
		10	65,7 ± 57,8		41,5 ± 24,9			40,3 ± 35,5			29,1 ± 30,7		
		Δ	-29,5 ± 99,1		-17,3 ± 26,1		NS	-47,4 ± 56,3	t	NS	-30,3 ± 66,3		NS
	Ca ²⁺ -ionophore + AA [ng/ml]	0	137,8 ± 155,7		88,8 ± 76,7			123,0 ± 56,0			102,0 ± 50,6		
		10	83,1 ± 76,1		26,4 ± 18,5			68,1 ± 49,5			47,3 ± 31,6		
		Δ	-54,7 ± 136,0	t	-62,4 ± 63,6	t	NS	-54,9 ± 62,8	t	NS	-54,6 ± 80,0		NS

Stimulation		wks	LA-Gruppe n = 22	ALA-Gruppe n = 5	P ⁺	SDA-Gruppe n = 7	P ⁺	DHA-Gruppe n = 5	P ⁺
12-HETE	Ca ²⁺ -ionophore	0	305,3 ± 308,2	163,8 ± 88,7		260,6 ± 168,2		179,8 ± 99,5	
	[ng/ml]	10	176,6 ± 115,8	87,1 ± 37,0		172,0 ± 99,2		109,6 ± 34,7	
		Δ	-128,7 ± 275,6 *	-76,6 ± 73,8 t	NS	-88,6 ± 182,9	NS	-70,2 ± 115,9	NS
	Ca ²⁺ -ionophore	0	714,7 ± 374,5	463,7 ± 268,6		734,5 ± 224,3		662,2 ± 209,0	
	+ AA	10	435,5 ± 204,7	183,3 ± 120,1		481,9 ± 223,6		529,9 ± 117,0	
	[ng/ml]	Δ	-279,2 ± 326,3 ***	-280,4 ± 253,7 t	NS	-252,6 ± 291,0 t	NS	-132,3 ± 151,5 t	NS
15-HETE	Ca ²⁺ -ionophore	0	35,5 ± 20,3	55,8 ± 35,8		80,4 ± 39,9		56,7 ± 31,4	
	+ AA	10	24,7 ± 17,1	11,3 ± 6,9		13,7 ± 5,8		18,1 ± 5,3	
	[ng/ml]	Δ	-10,8 ± 27,0 t	-44,5 ± 41,4 t	0,031	-66,7 ± 40,0 **	0,001	-38,6 ± 29,6 *	0,051
PGE2	unstimulated	0	767,5 ± 111,1	730,7 ± 62,1		762,6 ± 92,3		746,9 ± 31,6	
	[pg/ml]	10	767,4 ± 159,9	750,8 ± 40,1		831,8 ± 301,2		776,6 ± 55,0	
		Δ	-0,04 ± 169,7	20,1 ± 90,8	NS	69,1 ± 280,4	NS	29,6 ± 73,7	NS
5-LOX	LPS/fMLP	0	32,3 ± 16,2	32,6 ± 22,2		39,9 ± 15,3		44,7 ± 22,8	
Produkte	[ng/ml]	10	20,2 ± 11,0	25,2 ± 15,3		23,3 ± 11,5		25,6 ± 27,4	
		Δ	-12,1 ± 14,0 ***	-7,4 ± 8,0 t	NS	-16,6 ± 21,1 t	NS	-19,1 ± 22,5 t	NS
	Ca ²⁺ -ionophore	0	107,1 ± 91,6	94,9 ± 42,3		103,4 ± 71,0		92,0 ± 66,1	
	[ng/ml]	10	71,8 ± 46,6	53,6 ± 34,8		83,7 ± 46,7		54,4 ± 14,9	
		Δ	-35,3 ± 74,2 *	-41,3 ± 40,0 t	NS	-19,7 ± 46,3	NS	-37,6 ± 52,9	NS
	Ca ²⁺ -ionophore	0	147,1 ± 91,4	121,6 ± 39,9		155,8 ± 76,8		142,5 ± 62,0	
	+ AA	10	103,4 ± 57,4	69,2 ± 44,9		132,0 ± 63,2		100,2 ± 29,4	
	[ng/ml]	Δ	-43,6 ± 79,2 *	-41,9 ± 53,6	NS	-23,8 ± 46,6	NS	-42,4 ± 42,8 t	NS

LA, Linolsäure; ALA, α-Linolensäure; SDA, Stearidonsäure; DHA, Docosahexaensäure.

Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, P ≤ 0,050*, P ≤ 0,010**, P ≤ 0,001***

† Nicht signifikanter Trend (P < 0,100)

NS Nicht-Signifikant (P > 0,100)

P⁺ Verum Phase nach 10-wöchiger Intervention vs. Placebo Phase nach 10-wöchiger Intervention

Darstellung der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

Fettsäurenverteilung der 2. Interventionsphase

In der Placebogruppe, welche täglich Sonnenblumenölangereicherte Lebensmittel verzehrte, sanken die EPA-Gehalte signifikant in den Erythrozytenlipiden (-13 ± 36 % FAME, Tabelle 16). Der Quotient aus AA/EPA stieg nach 10-wöchiger Intervention signifikant (34 ± 48 % FAME). Innerhalb der ALA-Gruppe stiegen die EPA-Gehalte um 42 ± 30 % FAME, folglich sank der Quotient aus AA/EPA (-28 ± 17 % FAME). Die Intervention mit Echiumöl-angereicherten Lebensmitteln resultierte in der SDA-Gruppe in einem Anstieg der EPA-Gehalte um 71 ± 71 % FAME, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($P < 0.073$), die DHA-Gehalte hingegen sanken ($P < 0.056$). Infolge dessen, stieg das AA/DHA-Verhältnis signifikant (26 ± 30 % FAME). Innerhalb der DHA-Gruppe sanken die AA-Gehalte signifikant nach 10-wöchiger Intervention (-10 ± 7 % FAME) und ebenso der Quotient aus AA/DHA (-41 ± 7 % FAME). Die Konzentration an DHA in den Erythrozytenlipiden stieg signifikant nach der 10-wöchigen Intervention (55 ± 15 % FAME).

Tabelle 17: Fettsäurenverteilung in den Erythrozyten Lipiden in der 2. Phase nach 10-wöchiger Intervention.

LA-Gruppe				ALA-Gruppe			SDA-Gruppe			DHA-Gruppe				
% FAME	Wo.	n = 22			n = 5		P ⁺	n = 7		P ⁺	n = 5		P ⁺	
AA	0	14,05	±	0,85	13,44 ± 1,78			14,48 ± 0,60			16,34 ± 1,02			
	10	14,30	±	0,85	13,12 ± 1,65			14,21 ± 0,70			14,78 ± 1,86		*	
	Δ	0,25	±	0,86	-0,33 ± 0,94		0,027	-0,27 ± 0,69		0,793	-1,56 ± 1,13		0,385	
EPA	0	0,98	±	0,31	0,65 ± 0,28			0,82 ± 0,24			0,83 ± 0,22			
	10	0,79	±	0,23	**	0,90 ± 0,35		*	1,34 ± 0,58		^t	0,96 ± 0,38		
	Δ	-0,20	±	0,34	0,25 ± 0,21		0,375	0,52 ± 0,63		0,001	0,13 ± 0,19		0,187	
DHA	0	4,26	±	1,00	3,70 ± 1,16			4,31 ± 1,21			4,06 ± 0,89			
	10	3,97	±	0,71	3,78 ± 0,86			3,34 ± 0,44		^t	6,32 ± 1,60		**	
	Δ	-0,29	±	0,90	0,08 ± 0,68		0,609	-0,96 ± 1,08		0,038	2,26 ± 0,79		0,001	
AA/EPA	0	16,05	±	6,09	24,07 ± 9,85			18,94 ± 5,61			20,86 ± 5,77			
	10	19,76	±	5,94	**	16,83 ± 8,03		*	13,11 ± 7,07			17,96 ± 8,61		
	Δ	3,72	±	6,44	-7,24 ± 4,42		0,358	-5,83 ± 9,36		0,020	-2,90 ± 3,84		0,578	
AA/DHA	0	3,49	±	0,90	3,98 ± 1,44			3,58 ± 0,93			4,21 ± 1,08			
	10	3,71	±	0,66	3,63 ± 0,97			4,33 ± 0,72		*	2,51 ± 0,87		***	
	Δ	0,22	±	0,81	-0,35 ± 0,61		0,831	0,75 ± 0,71		0,045	-1,70 ± 0,33		0,002	

LA, Linolsäure; ALA, α-Linolensäure; SDA, Stearidonsäure; AA, Arachidonsäure; EPA, Eicosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure; FAME, Fettsäurenmethylester.

Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, P ≤ 0.050*, P ≤ 0.010**, P ≤ 0.001***.

P⁺ Verum Phase nach 10-wöchiger Intervention vs. Placebo Phase nach 10-wöchiger Intervention, Einfaktorielle ANOVA.

Darstellung der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung.

^t

Trend

(P < 0.100).

6 Diskussion

Die vorliegende Studie sollte den Einfluss von verschiedenen Lebensmitteln, angereichert mit *n*-3-haltigen pflanzlichen Ölen, auf die endogene Synthese von längerkettigen *n*-3 Fettsäuren in Plasma- und Erythrozytenlipiden untersuchen, um eine Alternative zu den tierischen Quellen der LC-PUFA, EPA und DHA zu detektieren und dadurch die Fischbestände zukünftig zu schonen bzw. zu entlasten. Von den weltweit kommerziell genutzten Fischbeständen gelten derzeit 30 % als überfischt. Die Daten aus den europäischen Gewässern zeigen eine Überfischung von 47 % und stellen somit eine reale Bedrohung des empfindlichen Ökosystems dar (WWF 2014).

6.1 Nährstoffzufuhr und Compliance

Die Compliance der Probanden lässt sich anhand des Plasma- und Erythrozytenlipidprofils darstellen, indem die jeweiligen Start- und Endwerte der Plasma- und Erythrozytenlipidveränderungen in den entsprechenden Interventionsphasen über den langen Studienzeitraum verglichen werden. Dabei bieten die Plasmalipide eine geeignete Matrix zur Kontrolle der kürzlich verzehrten Nahrungsfette, hingegen die Erythrozytenlipide, aufgrund der durchschnittlichen Lebensdauer von 120 Tagen, zur Langzeitkontrolle herangezogen werden können (KATEN und DESLYPERE et al. 1997). Eine weitere Kontrolle über den tatsächlichen Verzehr und die Integration der Studienlebensmittel in die tägliche Ernährung liefert die Auswertung der FFP welche jeweils 7 Tage vor den Blutabnahmen geführt wurden. Hier zeigten sich Reduktionen der Kohlenhydrat-, Protein- und Gesamtenergiezufuhr, mit Ausnahme der SDA-Gruppe in der kein signifikanter Einfluss detektiert werden konnte. Die jeweiligen vier Studienprodukte wurden in der Auswertung der FFPs nicht erfasst. Die Energie der Studienlebensmittel wurde mittels Kalorimetrie gemessen (Abb. A-1). Der Altersdurchschnitt der Probanden lag bei 56 ± 12 Jahren. Die DGE beraumt einen Energiebedarf von 2200 kcal/d für Männer und 1800 kcal/d für Frauen bei einem physical activity level (PAL) von 1,4. Dieser Wert von 1,4 signalisiert eine äußerst geringe physikalische Aktivität, gekennzeichnet durch überwiegend sitzende Tätigkeiten mit einer geringen bis mäßigen Freizeitaktivität. Bei einem steigenden PAL erhöht sich demzufolge auch der Energiebedarf. Bei einem PAL von 1,6 steigt

er bei Männern auf 2500 kcal/d und bei Frauen auf 2000 kcal/d, sowie bei einem PAL von 1,8 auf 2800 kcal/d bei Männern und 2300 kcal/d bei Frauen. Den Tag überwiegend stehend und gehend verbringende Personen, wie beispielsweise Handwerker, Kellner usw. erreichen ein PAL von 1,8. Von dem gesamten Probandenkollektiv gaben 35 Personen an, regelmäßig sportlich aktiv zu sein (Tabelle 18). Daher ist ein mittleres PAL von 1,6 anzunehmen. In allen Interventionsgruppen lag die durchschnittliche Energieaufnahme unter 2400 kcal pro Tag. Wird der Energieeintrag der Studienlebensmittel nach der Intervention mit eingerechnet, ergeben sich für die LA-, ALA- und SDA-Gruppen relativ hohe Energieaufnahmen (2600 kcal LA- und ALA-Gruppe, 2900 kcal SDA-Gruppe). Jedoch traten in den *n*-3 PUFA Interventionsgruppen keine Gewichtszunahmen auf. Die DHA-Gruppe besaß weiterhin eine moderate Energieaufnahme von 2200 kcal pro Tag. Die Zunahme des Gewichts der Probanden in der LA-Gruppe war statistisch signifikant, jedoch kam es zu einer geringen prozentualen Zunahme von $0,63 \pm 1,80$ %. Bezogen auf die tägliche Energieaufnahme empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), dass die Kohlenhydrataufnahme einen Anteil von mehr als 50 % ausmachen sollte. Diese Empfehlung wurde in der LA-, ALA-, und SDA-Gruppe gut umgesetzt. Die DHA-Gruppe hatte mit durchschnittlich 196 ± 110 g KH eine sehr geringe Aufnahme an KH. Dies spiegelt sich auch in der Gesamtenergiebilanz wider. Die Fettaufnahme war zu Beginn der Studie in der ALA-Gruppe am höchsten, unterschied sich jedoch nicht signifikant von den anderen Gruppen. Die tägliche Energieaufnahme von Fett erreichte annähernd die Empfehlungen der DGE von 74 g/d bei einer mittleren Gesamtenergiezufuhr von 2250 kcal. Für die Fettsäurezusammensetzungen gelten Richtwerte von 10 % SFA und 7 % PUFA. In dem 12. Ernährungsbericht der DGE wurden der Richtwert der SFA überschritten, hingegen der Richtwert für die PUFA-Aufnahme unterschritten wurde (DGE e.V. 2012). Vergleichbare Ergebnisse liefert die zugrundeliegende Studie. Die empfohlene Proteinaufnahme liegt in der Altersgruppe der 51 - 65 Jährigen bei allgemein 0,8 g/kg Körpergewicht/Tag oder 58 g/Tag für Männer und 46 g/Tag für Frauen. Diese lag in allen Gruppen über den Empfehlungen der DGE. In der ALA-Gruppe wurde anfänglich ein Wert von 96 ± 37 g Protein erreicht. HERNÁNDEZ-ALONSO et al. (2015) untersuchten, die Wirkung einer langfristig erhöhten Aufnahme an Protein auf die Änderung des Körpergewichts und Todesfälle bei Probanden mit einem hohen kardiovaskulären Risiko. Dabei bedienten sie sich der PREDIMED (PREvenición con Dieta MEDiterránea) Kohorte mit 7447 älteren Personen (55 - 80 Jahren) und FFP. Eine höhere Proteinaufnahme war mit einem langfristigen erhöhten Risiko für eine Ge-

wichtszunahme und mit allgemeinen Todesfällen bei der mediterranen Bevölkerung mit einem hohen kardiovaskulären Risiko verbunden (HERNÁNDEZ-ALONSO et al. 2015).

Tabelle 18: Anzahl der sportlich aktiven Probanden und deren Intensität.

Intervention	1 h/Wo.	1-2 h/Wo.	3-4 h/Wo.	> 4 h/Wo.	> 4 h/Wo.
LA	1	17	14	2	1
ALA	1	10	3	2	-
SDA	-	4	5	-	-
DHA	-	3	6	-	1

LA, Linolsäure; ALA, α -Linolensäure; SDA, Stearidonsäure; DHA, Docosahexaensäure, Wo, Woche; h, Stunde.

Die Sensorik der Lebensmittel spielte bei der zugrundeliegenden Studie eine entscheidende Rolle. Da es sich um eine doppelblinde-placebokontrollierte Interventionsstudie im Cross-over Design handelt, war jeder Proband seine eigene Negativkontrolle. Umso wichtiger war es, dass bei den verschiedenen Lebensmitteln kein Unterschied im Geschmack zu verzeichnen war. Ebenso war der Zeitraum von zweimal 10 Wochen eine gustatorische Herausforderung. Die geeigneten Matrices, um den Geschmack der verschiedenen Öle zu kaschieren, waren die Brötchen, die Waffeln mit Schokoladenaufstrich und vor allem die Wurst. Lediglich das Milchpulver variierte am stärksten im Geschmack. Ein wichtiger Aspekt in der Applikation von *n*-3-Fettsäuren stellt deren Bioverfügbarkeit in Kapseln oder als Öle in den hergestellten Lebensmitteln dar. Hauptsächlich liegen die *n*-3 LC-PUFA in Fisch oder Fischölen als TAG vor. Eine Ausnahme stellt dabei das Krillöl dar, innerhalb dieses Öles sind die *n*-3 LC-PUFA zumeist an Phospholipide gebunden. SCHUCHARDT und HAHN (2013) zeigten in einer Übersicht, den Einfluss der chemischen Bindungsformen (als freie Fettsäuren in Ethylestern, TAG, Phospholipide) sowie der verschiedenen Matrices (Kapseln, zusätzliche Fettaufnahme während der Einnahme, Fettgehalt der Lebensmittel, Mikroverkapselung, Emulsionen) auf die Bioverfügbarkeit von *n*-3-Fettsäuren. Es stellte sich heraus, dass die Bindung als TAG effektiver absorbiert wird, als die der Ethylester. Ebenso zeigte sich die beste Bioverfügbarkeit aus Phospholipid gebunden *n*-3 Fettsäuren aus Krillöl. Die Absorption verbesserte sich nachgewiesen mit einer ausreichenden Menge an Fett zu oder in den Mahlzeiten (SCHUCHARDT und HAHN (2013). YEP et al. (2002) testeten die Bioverfügbarkeit von Brot, welches mit mikroverkapselten Tunfischöl angereichert wurde und zeigten, bei geringen Dosen von *n*-3 LC-PUFA

(< 100 mg/d), eine Erhöhung der *n*-3 LC-PUFA Plasmaspiegel (YEP et al. 2002). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden in der vorliegenden Studie Brötchen gebacken, wobei hier die maximale tolerierbare Dosis in Bezug auf Geschmack und Qualität des Produktes, an PUFA eingesetzt wurde. Somit konnten 5 % der Emulsion in einen Backansatz verwendet werden (Tabelle A-2). Um das Studienöl bei dem Backprozess der Brötchen zu schützen wurde eine Einfachemulsion eingesetzt. Die Arbeitsgruppe von WALLACE et al. (2000) untersuchten die Bioverfügbarkeit von mikroverkapseltem Fischöl, welches in Lebensmittel (Brot, Kekse und Suppe) eingebracht wurde und verglichen diese mit der Bioverfügbarkeit von *n*-3 LC-PUFA aus Kapseln. Die Ergebnisse zeigten, dass die Bioverfügbarkeit in beiden Gruppen (Lebensmittel und Kapseln) vergleichbar war und die Mikroverkapselung keine verminderte Absorption zur Folge hatte (WALLACE et al. 2000). Weitere Studien mit verschiedenen Lebensmitteln, angereichert mit mikroverkapselten Fischölen, zeigten ebenfalls keine Veränderungen in der Aufnahme der Fettsäuren und ihrer physiologischen Wirkung (HIGGINS et al. 1999, BARROW et al. 2009). Basierend auf diesen Literaturdaten und den eigenen Erkenntnissen aus der zugrundeliegenden Studie, kann davon ausgegangen werden, dass die Maskierung in Emulsionen keinen nachteiligen Einfluss auf die Absorption der Fettsäuren hat, ebenso der Backprozess bei der Herstellung von Brot und Brötchen und die damit verbundenen kurzzeitig hohen Temperaturen.

6.2 Elongation und Desaturationsprodukte

6.2.1 LA/ALA Verhältnis

LA und ALA sind die essentiellen Vorstufen der LC-PUFA. Aus diesen vermag der menschliche Organismus die längerkettigen Fettsäuren wie AA, EPA oder DHA zu synthetisieren. Um diese zu bewerkstelligen, wird dasselbe Enzymsystem verwendet (SPRECHER und CHEN 1999). Bis heute ist umstritten, ob das Verhältnisses von *n*-6/*n*-3 in der humanen Ernährung oder die absoluten Gehalte in der Nahrung eine Relevanz spielen (SIMOPOULOS 2008, DECKELBAUM 2010, GOYENS et al. 2006). Die in der Studie eingesetzten Lebensmittel wiesen, im Vergleich zu den kommerziellen Nahrungsmitteln, einen verbesserten *n*-6/*n*-3 Quotienten auf. Dies liegt zum Teil an dem Austausch des tierischen Fettes durch Pflanzenöle, beziehungsweise an der Anreicherung der Lebensmittel mit hochwertigen PUFA-reichen Pflanzenölen. Durch den Einsatz der Lebensmittel konnte in der vorliegenden Studie der LA/ALA Quotient in den Erythrozytenlipiden in den Verumgruppen mit Leinöl- und Echiumöl signifikant verbessert werden.

Es besteht die These, dass die Konkurrenz um die Enzyme zur Elongation der Fettsäuren der *n*-6- und *n*-3-Familien, abhängig vom LA/ALA Verhältnis in der Nahrung, ist. Die höchste Bildung von EPA und DHA aus ALA fand bei einem Nahrungsverhältnis von LA/ALA von 1:1 statt (HARNACK et al. 2009). In der vorliegenden Studie waren die Quotienten an LA/ALA, bedingt durch die Pflanzenölapplikation, unterschiedlich. In der LA-Gruppe war der durchschnittliche LA/ALA Quotient 70:1, in der ALA-Gruppe 1:2, in der SDA-Gruppe 1:1 und in der DHA-Gruppe 12:1. Im direkten Vergleich zwischen der ALA- und der SDA-Gruppe zeigt sich, trotz des überwiegenden Anteils an LA in den Studienprodukten der SDA-Gruppe, dass die Konversion zu EPA effektiver in dieser war, als bei einem Quotienten von 1:2 (LA/ALA) in der ALA-Gruppe. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass der hohe Anteil an SDA und der damit umgangene Schritt der endogenen Konversion von ALA zu SDA, trotz eines hohen Anteils an LA, maßgebend für die Konversion zu EPA sind. Vergleichbare Ergebnisse lieferten GOYENS et al. (2009) in den Plasma-Phospholipiden, indem eine Senkung der LA-Zufuhr den Anteil an EPA, welches aus der mit der Nahrung aufgenommenen ALA konvertiert wurde, erhöhte (GOYENS et al. 2006). EMKEN et al. (1994) waren eine der Ersten, welche unter Berücksichtigung einer Änderung der LA-Aufnahme, eine isotonenbasierende Studie zur Quantifizierung der Konversion von ALA in die längerkettigen Derivate durchführten. Es ergab sich eine Konversion, getestet bei jungen Männern von 18,5 % nach einer SFA-reichen Diät, welche 4,7 En% LA und 0,6 En% ALA bei einem Verhältnis von 8:1 (LA/ALA) enthielt (EMKEN et al. 1994). Die Angaben über die endogene Synthese von EPA aus mit der Nahrung zugeführter ALA unterliegen großen Schwankungen von 0,2 - 8 % (BURDGE 2004). Dieser starke Schwankungsbereich ist zum Teil durch die verschiedenen Matrices und den unterschiedlichen analytischen Methoden zur Quantifizierung des ALA-Metabolismus bedingt.

6.2.2 Leinöl vs. Echiumöl

Die Umwandlung von ALA zu SDA ist der limitierende Schritt, da beide Fettsäurefamilien (*n*-6 und *n*-3) um die dafür benötigte Δ -6-Desaturase konkurrieren. Durch die ALA-reiche Diät in der vorliegenden Studie wurde die EPA-Konzentrationen in den Plasma- (31 %) und Erythrozytenlipiden (38 %) erhöht. Im Vergleich dazu war die EPA-Anreicherung in der SDA-Gruppe deutlich höher (Plasmalipide: 170 %, Erythrozytenlipide: 73 %). In beiden Interventionsgruppen wurden jeweils 20 g Studienöl pro Tag verabreicht. Unter Berücksichtigung der alleinigen Anreicherung an EPA in den Erythrozytenlipiden ist das Echiumöl wesentlich effek-

tiver als die Leinölintervention, bedingt durch das vorteilhafte natürliche Fettsäurenprofil des Echiumöls mit seinem relativ hohen Anteil an SDA, wodurch der limitierende Schritt in der Konversion von ALA zu SDA umgangen werden kann. Durch die echiumöhlhaltigen Studienlebensmittel wurden nach der 10-wöchigen Intervention ebenso die Präkurser der EPA (Eicosatetraensäure, ETA) und DHA (Docosapentaensäure, DPA) in den Erythrozythenlipiden erhöht. Die Arbeitsgruppe von JAMES et al. (2003) konnte vergleichbare Ergebnisse erzielen, indem eine tägliche Dosis von 0,75 oder 1,12 g SDA zu einer Erhöhung der EPA- und DPA-Gehalte in den Erythrozyten-Phospholipiden führte. Ebenso zeigte SDA eine höhere Effizienz in der Erhöhung von EPA, als durch die Verabreichung mit einer vergleichbaren Dosis an ALA. Daraus wurde geschlossen, dass Öle, welche einen hohen Anteil an SDA aufweisen, eine effektive Quelle für die Anreicherung von EPA in den menschlichen Geweben darstellt (JAMES et al. 2003). Die Ergebnisse der zugrundeliegenden Studie, nach 10-wöchiger Intervention mit Lebensmitteln angereichert mit Echiumöl oder Leinöl, decken sich mit den Resultaten von JAMES et al. (2003). Diese konnten ebenfalls die Anreicherung von EPA als Folge der endogenen Synthese von ALA und SDA zu EPA nachweisen. Jedoch blieben die DHA-Konzentrationen bei der Studie von JAMES et al. (2003) und in der vorliegenden Studie in den betrachteten Matrices, innerhalb der Gruppen, in Hinblick auf den Vergleich der Start- und Endwerte, unbeeinflusst (JAMES et al. 2003). Der Vergleich der Endwerte zwischen der ALA- und SDA-Gruppe zeigte nach der 10-wöchigen Intervention in der ALA-Gruppe eine höhere DHA-Konzentration (Erythrozytenlipide) als in der SDA-Gruppe, dies wurde so nicht erwartet. Die Δ -6 Desaturase wird für die Synthese von SDA aus ALA und gleichzeitig zur Synthese von GLA aus LA benötigt. Es erscheint möglich, dass die DHA-Konversion aus DPA eingeschränkt war, da die Δ -6 Desaturase zur Synthese von C24:6 *n*-3 aus C24:5 *n*-3 ebenso aktiv ist (Voss et al. 1991, Abb. 4). Somit würde die Δ -6-Desaturase in der ALA-Gruppe mehr beansprucht werden als in der SDA-Gruppe und hätte folglich zu einer verringerten Konversion der DHA geführt. Dies wird durch die Ergebnisse in der vorliegenden Studie jedoch nicht bestätigt.

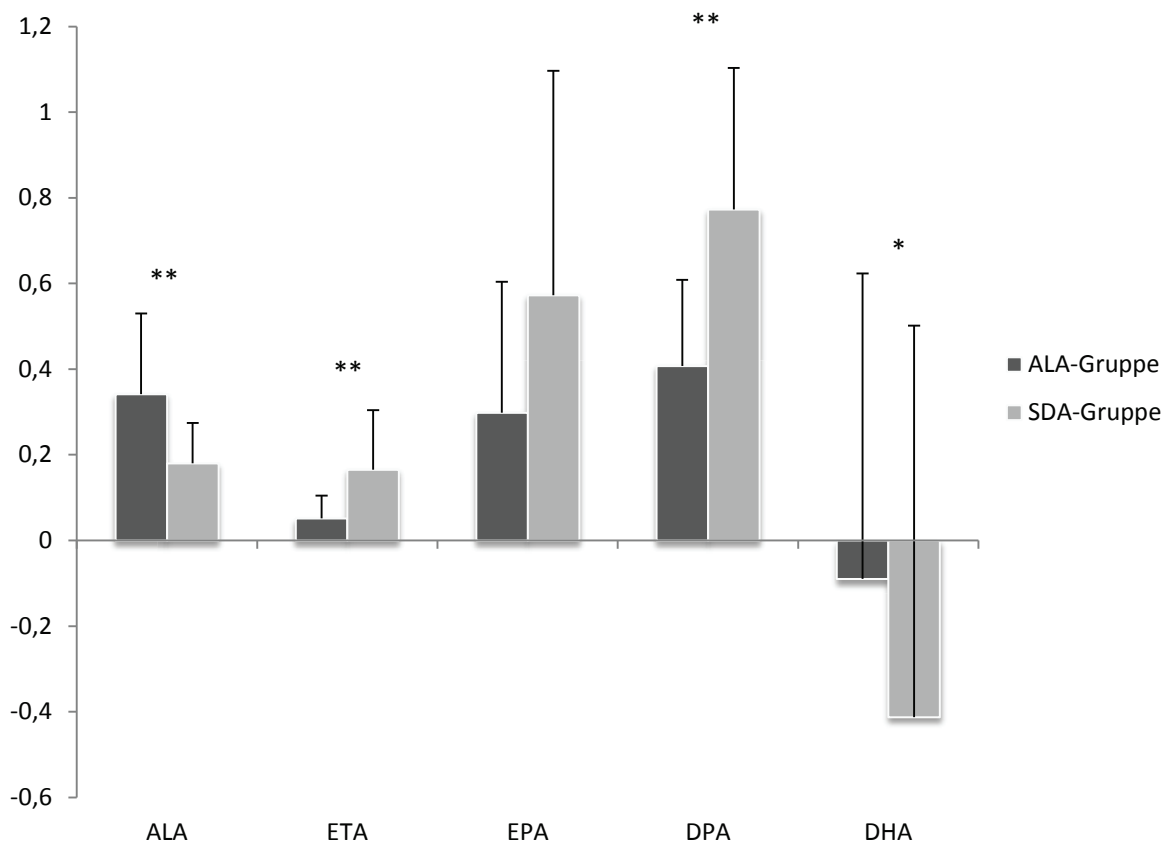


Abb. 12: Differenzen ausgewählter Fettsäuren in den Erythrozytenlipiden der ALA- und SDA-Gruppe. ALA, α -Linolensäure; ETA, Eicosatetraensäure; EPA, Eicosapentaensäure; DPA, Docosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure; SDA, Stearidonsäure. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nach 10-wöchiger Intervention, $P \leq 0,050^*$, $P \leq 0,010^{**}$, $P \leq 0,001^{***}$.

6.2.3 DHA-reiches Mikroalgenöl - Retrokonversion

Die Applikation von Mikroalgenöl ist ein weiterer Weg pflanzliche n -3-Fettsäuren aufzunehmen. Mikroalgenöle sind reich an DHA, welches im menschlichen Organismus ebenso zu EPA zurückkonvertiert werden kann, jedoch ist dieser Weg nicht sehr effizient (BROSSARD et al. 1996). DHA-haltiges Mikroalgenöl ist eine geeignete Alternative zum Fisch- bzw. Fischölverzehr um die Versorgung mit n -3 LC-PUFA zu sichern. In der zugrundeliegenden Studie konnte durch den täglichen Verzehr von mikroalgenölangereicherten Lebensmitteln eine signifikante Steigerung der DHA-Konzentration in Plasma- und Erythrozytenlipiden konstatiert werden. Zur gleichen Zeit wurde eine signifikante Verringerung der DPA-Konzentration ermittelt sowie ein geringer aber nicht signifikanter Anstieg der EPA. Diese Ergebnisse stehen möglicherweise mit der Retrokonversion von DHA zu EPA in Verbindung. Diese Ergebnisse konnten andere Arbeitsgruppen ebenfalls beobachten (BROSSARD et al. 1996, KELLY et al. 2007).

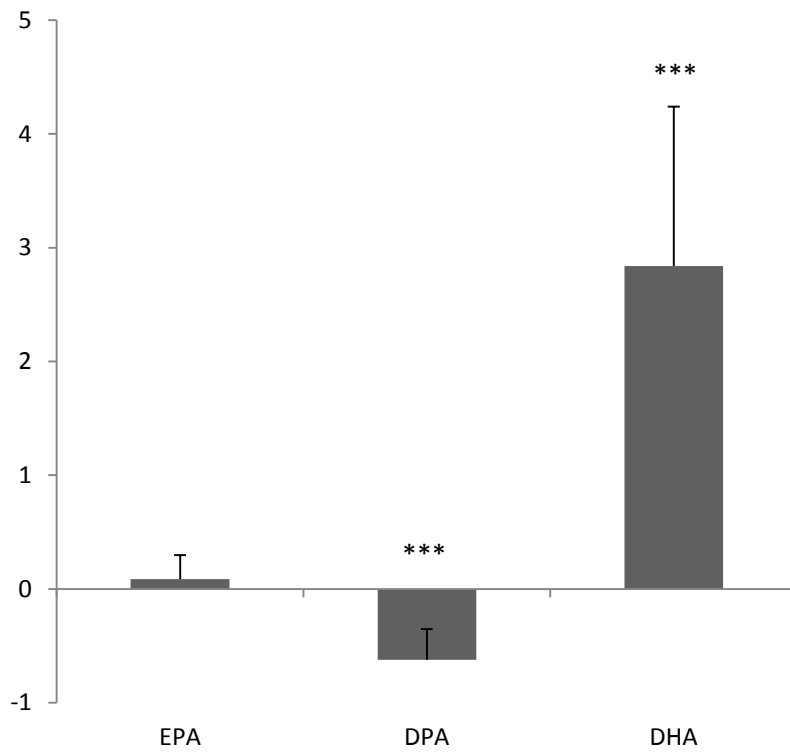


Abb. 13: Veränderungen ausgewählter Fettsäuren in den Erythrozytenlipiden der DHA-Gruppe. EPA, Eicosapentaensäure; DPA, Docosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure. Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, $P \leq 0,001^{***}$.

6.2.4 Arachidonsäure

In der vorliegenden Studie stiegen die AA-Gehalte in den Erythrozytenlipiden nach der 10-wöchigen Intervention um 3 % signifikant an, hingegen es in der ALA- und SDA-Gruppe zu keiner Veränderung kam und in der DHA-Gruppe zu einer signifikanten Senkung (-5 %). Durch die Studienlebensmittel nahmen die Probanden in der LA-Gruppe pro Tag durchschnittlich 12 mg AA, in der ALA-Gruppe 14 mg AA, in der SDA-Gruppe 15 mg AA und in der DHA-Gruppe 30 mg AA zu sich. Diese Schwankungen ergeben sich aus dem Eigengehalt an AA in dem Ausgangsprodukt Mikroalgenölpulver (0,15 % AA) und zu einem geringen Anteil aus den Schwankungen innerhalb der Produktionsherstellung der Wurst. Die Brötchen, Waffeln und das Milchpulver waren in allen Kontrollen nahezu frei von AA. Durch den Einsatz von insgesamt 12 g Mikroalgenölpulver pro Tag lag der Eigenanteil an AA im Ausgangsprodukt bei circa. 25 mg/AA. Dennoch stieg die AA-Konzentration in den Erythrozytenlipiden lediglich in der LA-Gruppe signifikant, welche über das Sonnenblumenöl die höchsten Mengen an LA aufnahm. Diese Ergebnisse sprechen für die endogene Konversion von LA zu AA, da in den anderen Gruppen entweder vergleichbare Gehalte an AA durch die gleichen Anteile in der Wurst (ALA- und SDA-Gruppe) oder höhere Gehalte an AA in DHA-Gruppe, bedingt durch das Mikroalgenöl, verzehrt wurden. In Kontrast zu diesen Ergebnissen stehen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von ADAM et al. (2003). Sie zeigten, dass eine AA-freie Diät angereichert mit LA die AA-Gehalte in Plasma- und Thrombozytenlipiden nach einer 6-wöchigen Intervention nicht erhöht. Daher wurde geschlussfolgert, dass es durch die Supplementation mit LA-angereicherten Produkten oder Ölen zu keiner Erhöhung des AA-Niveaus kommen kann. Nach der 10-wöchigen Intervention mit leinölangereicherten Lebensmitteln waren die AA-Gehalte in den Erythrozytenlipiden im Vergleich zur Placebogruppe (LA-Gruppe) verringert. In allen *n*-3 PUFA-Gruppen wurde das AA/EPA-Verhältnis verbessert (SDA < ALA < DHA), hingegen es in der Placebogruppe zu einer Verschlechterung, bedingt durch die hohe Zufuhr an *n*-6 PUFA, kam. Ein niedriges AA/EPA und AA/EPA+DHA Verhältnis ist assoziiert mit einem niedrigeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und inflammatorische Prozesse (YOUNG et al. 2005). Somit bleibt die Substitution von *n*-6 PUFA-reichen Ölen in Lebensmitteln, bei genauer Abwägung des Nutzens und Risikos, fraglich. Die Ergebnisse sind zu inkonsistent um eine einheitliche und generell gültige Aussage zu treffen. Anscheinend ist ein positiver Effekt von der zusätzlichen Zufuhr von *n*-3 PUFA abhängig. Untersu-

chungen, die *n*-6 PUFA statt SFA ohne Erhöhung der *n*-3 PUFA substituierten, zeigten ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen und Tod (RAMSDEN et al. 2010).

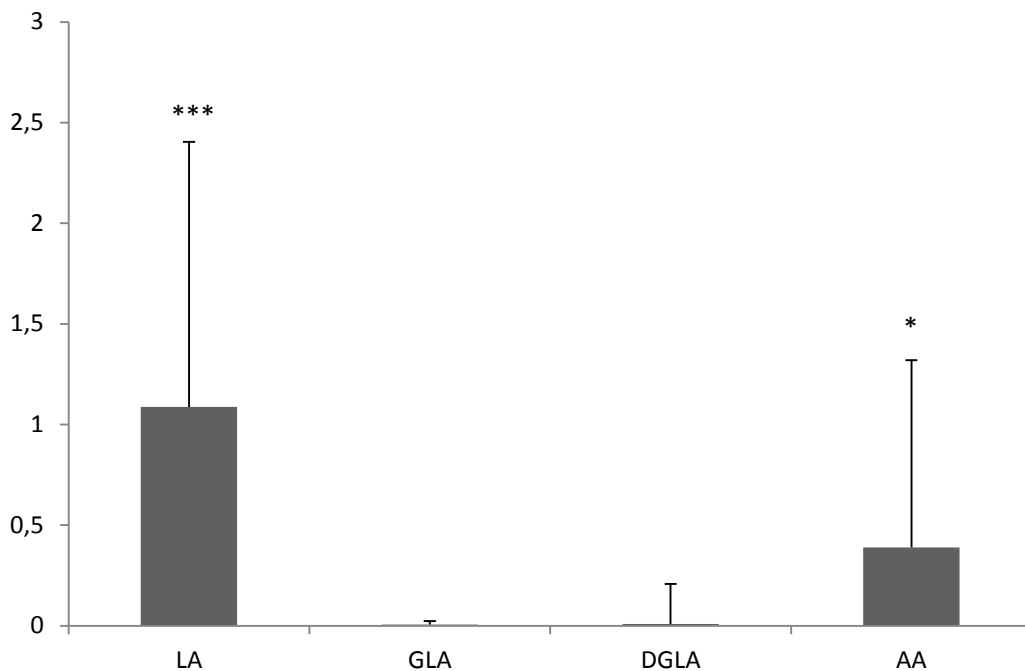


Abb. 14: Differenzen ausgewählter Fettsäuren in den Erythrozytenlipiden der LA-Gruppe. LA, Linolsäure; GLA, γ -Linolensäure; DGLA, Dihomo- γ -Linolensäure; AA, Arachidonsäure. Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, $P \leq 0,050^*$, $P \leq 0,010^{**}$, $P \leq 0,001^{***}$.

6.3 Der *n*-3-Index

Der *n*-3-Index ist definiert als die Summe aus EPA und DHA als prozentualer Anteil der gesamten Fettsäuren in den Erythrozyten und gilt als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (HARRIS und VON SCHACKY 2004). Liegt der *n*-3-Index über 8 % ist dies mit einem verminderten Risiko für den Tod als Folge kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert. Ein Wert unterhalb von 4 % hingegen, mit einem deutlich erhöhten Risiko (HARRIS 2007). In der zugrundeliegenden Studie lag der *n*-3-Index in allen Gruppen zum Studienbeginn unter 8 %. Der größte Effekt wurde in der DHA-Gruppe erzielt mit einer Verbesserung um 65 ± 38 % (von $4,61 \pm 0,96$ % FAME auf $7,53 \pm 1,88$ % FAME) nach der 10-wöchigen Intervention mit mikroalgenölangereicherten Studienlebensmitteln.

In der Sonnenblumenölinterventionsgruppe wurde eine Senkung des *n*-3-Index ermittelt (-4 ± 19 %). Der Effekt auf den *n*-3-Index war in der ALA- und SDA-Gruppe nicht statistisch relevant, jedoch verbesserten sich auch hier der Index um 6 ± 14 % bzw. 8 ± 26 % (von $5,27 \pm 1,22$ auf $5,48 \pm 1,04$ % FAME in der ALA-Gruppe und von $4,98 \pm 1,23$ auf $5,15 \pm 0,78$ % FAME in der SDA-Gruppe). Eine Ursache für diesen geringen Effekt scheint die Senkung der DHA-

Gehalte zu sein jedoch waren diese ohne statistische Signifikanz. Die Arbeitsgruppe von LEMKE et al. (2010) konnte eine Verbesserung des *n*-3-Index, bei der Verabreichung von 4,2 g SDA pro Tag, erzielen (LEMKE et al. 2010). In der vorliegenden Studie war der Effekt nur sehr gering, jedoch wurden hier durchschnittlich nur 1,6 g SDA pro Tag aufgenommen. Es zeigte sich dennoch ein marginaler Einfluss der terrestrischen pflanzlichen Öle (Lein- und Echiumöl) auf den *n*-3-Index.

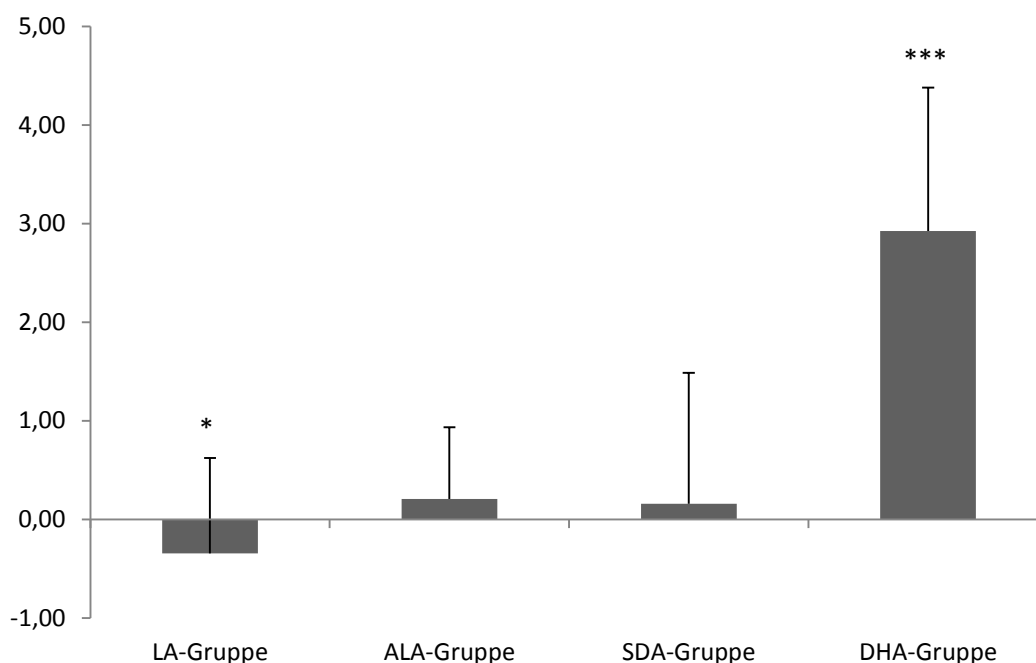


Abb. 15: Veränderungen des *n*-3-Index in den Erythrozytenlipiden nach 10-wöchiger Intervention innerhalb der Interventionsgruppen. Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Baseline, $P \leq 0,050^*$, $P \leq 0,010^{**}$, $P \leq 0,001^{***}$.

6.4 Einfluss der PUFA-Intervention auf den Tocopherolgehalt

Eine hohe Zufuhr an PUFA steigert den Bedarf an Tocopherolen, welche die PUFA gegen die Oxidation schützen (JENKINSON et al. 1999). In Erwartung eines höheren Verbrauchs von Antioxidantien, bedingt durch gesteigerte oxidative Prozesse durch die erhöhte nutritive Zufuhr an PUFA, wurde die Konzentration von Tocopherolen und dem oxLDL, einen Marker des endogenen oxidativen Stresses, im Plasma gemessen. In keiner Interventionsgruppe, der zugrundeliegenden Studie, wurden statistisch relevante Veränderungen in den Plasmatacopherolen ermittelt. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die mit PUFA angereicherten Studienprodukte ausreichend mit Tocopherolen angereichert wurden. Zusätzlich wurde in den *n*-3-Interventionsgruppen keine Veränderung des oxLDL gemessen. In der LA-Gruppe verringert-

ten sich nach der Intervention die oxLDL-Gehalte im Plasma signifikant. MAINGRETTE et al. 2005 zeigten in einem Zellversuch mit kultivierten menschlichen Endothelzellen aus der Aorta (HAEC), dass LA zu einer verstärkten oxLDL-Aufnahme durch die Endothelzellen beitragen kann, indem über die Expressionssteigerung des Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1), den Rezeptor für oxLDL, die Aufnahme von oxLDL in die Endothelzellen gesteigert und somit die endotheliale Dysfunktion begünstigt werden kann. Darüber hinaus wird angenommen, dass hohe Konzentrationen von oxLDL im Plasma eine Rolle bei der Ausbildung von Atherosklerose und einem erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankungen, spielen (KOENIG et al. 2011).

6.5 Modulation der Blutlipide

Durch den Verzehr von fettreichem Seefisch- bzw. Fischöl, in entsprechend hohen Dosen, können die Blutlipide im Menschen positiv moduliert werden. Der TAG senkende Effekt der *n*-3-PUFA ist hinreichend bekannt, sowie der Anstieg von HDL-Cholesterol. Jedoch sind die Ressourcen der Meeresfische erschöpflich und seit langem überfischt, sodass die Suche nach alternativen EPA- und DHA-Quellen erforderlich ist, um die Versorgung der Bevölkerung auch in Zukunft adäquat mit den wichtigen *n*-3 LC-PUFA EPA und DHA sicherzustellen (DAWCZYNSKI et al. 2012, BINKOSKI et al. 2005). Interventionsstudien welche SFA durch *n*-6 PUFA ersetzen zeigten TC verringernde Effekte sowie (CZERNICHOW et al. 2010). Ebenso konnte der Austausch von SFA durch PUFA eine Senkung der LDL-Cholesterol Gehalte erzielen (HODSON et al. 2001). Allgemein konnten Zusammenfassungen von randomisierten und kontrollierten klinischen Studien zeigen, dass der Austausch von SFA durch PUFA eine nützliche Strategie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist (HOOPER et al. 2015).

Sonnenblumenöl-Supplementation

In der vorliegenden Humaninterventionsstudie wurden, durch die Applikation von mit Sonnenblumenöl-angereicherten Lebensmitteln, dass TC (-8 %, $P < 0,002$) und das LDL-Cholesterol (-8 %, $P < 0,004$) nach 10 Wochen, sowie infolge dessen das LDL/HDL Verhältnis (-9 %, $P < 0,001$), gesenkt. Ebenso zeigten VAFEIADOU et al. (2015) in einer einfach-verblindeten, randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie im Parallel-Design durch den Austausch von SFA mit MUFA oder *n*-6 PUFA eine Reduktion des Nüchtern Serum Cholesterols um -8 % bzw. -9 %, eine Senkung des LDL-Cholesterols um -11 % bzw. 14 % sowie

eine Verbesserung des TC zu HDL-Cholesterol Verhältnisses um -6 % und -9 % (VAFEIADOU et al. 2015). Diese Ergebnisse decken sich mit denen der vorliegenden Studie. Das in der LA-Gruppe verabreichte Sonnenblumenöl hatte neben seinem hohen Gehalt an der *n*-6 PUFA Linolsäure ebenso einen hohen Gehalt an der *n*-9 MUFA Ölsäure (OA, C18:1) von 20 %. Über die Studienprodukte wurden täglich 9 g OA und 10 g LA aufgenommen.

Leinöl-Supplementation

Im Hinblick auf die verbessernde Modulation der Blutlipide, bei Hypertriglyceridämikern, ist eine Intervention mit Leinöl-angereicherten Lebensmitteln effektiver als die mit Echiumöl. In der ALA-Gruppe wurde das TC und das LDL-Cholesterol signifikant gesenkt, ebenso der LDL/HDL Quotient. Ähnliche Beobachtungen machten GILLINGHAM et al. (2011), indem der Verzehr von Rapsöl (gemischt mit Leinöl) bei Hypertriglyceridämikern zu einer Senkung des LDL-Cholesterols und des TC führte (GILLINGHAM et al. 2011). Andere Interventionsstudien, welche eine ALA-Intervention betrachteten, zeigten einen Einsatz äußerst unterschiedlicher Dosierungen in einem Bereich von 1 - 20 g ALA pro Tag. Dabei wurden einige kardiovaskuläre Risikofaktoren wie TC, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, TG und Entzündungsmediatoren positiv moduliert. Allerdings kam es in einigen Studien zu gegenläufigen Ergebnissen. Diese Variationen zeigen, dass die Studienparameter, wie beispielsweise die ALA-Aufnahme erfolgte (als Leinöl, Leinsaat, Kapseln oder Aufstrich) und die darüber hinaus stattfindende Ernährung der Probanden sowie die Studiendauer, einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben können. Eine zu geringe Zufuhr der *n*-3 Fettsäuren, insbesondere ALA (< 2 g/d) bzw. EPA + DHA (< 1 g/d) führt zu keiner Modulation der Blutlipide oder Entzündungsmarker (KAUL et al. 2008). Dagegen konnte eine weitere kontrollierte randomisierte Interventionsstudie bei einer täglichen Applikation von 4,4 g ALA, 2,2 g EPA oder 2,3 g DHA positive Effekte auf einige ausgewählte kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigen. Dabei wurden die spezifischen Fettsäuren als Ethyl-Ester in einer Margarine über 6 Wochen an normolipidämische Probanden verabreicht. Die Interventionen führten zu keiner Modulation von TC und LDL-Cholesterol, senkten jedoch die TAG im Serum in allen Gruppen (EGERT et al. 2009). Die Interventionsdosis in der zugrundeliegenden Studie von 7 g ALA pro Tag als Triglycerid senkte das TC und LDL-Cholesterol.

Echiumöl-Supplementation

Nach aktuellem Kenntnisstand, konnten nur wenige weitere Studien eine Verbesserung der Blutlipide, durch die Verabreichung von SDA-reichen Ölen, erzielen (WHELAN et al. 2012, SURLETTE et al. 2004, KUHNT et al. 2014). Weitere Studien sind erforderlich, um die Vorteile der Supplementierung mit SDA-reichen Ölen, auf die Verbesserung der Blutlipide, zu werten. Echiumöl, gewonnen aus den Samen von *Echium plantagineum*, hat einen SDA-Gehalt von circa 11 %. Die vorliegende Studie und die von LEMKE et al. (2010) zeigen, dass die Mengen von 1,6 g SDA bzw. 4,2 g SDA am Tag, zu keiner ausreichenden Verbesserung der Blutlipide, führen (LEMKE et al. 2010). Um durch den Verzehr von Echiumöl einen Gehalt von mindestens 4,2 g SDA zu erzielen, wäre eine tägliche Dosis von mindestens 40 g Öl erforderlich. Angesichts der empfohlenen täglichen Gesamtfettaufnahme (ca. 60 - 80 g), sollte der Nutzen einer so hohen Applikation von Echiumöl, in Bezug auf die vorteilhafte Modulation der Blutfettwerte, kritisch betrachtet werden.

Mikroalgenöl-Supplementation

Durch den Verzehr der Studienprodukte, angereichert mit Mikroalgenöl, wurden täglich 1,6 g DHA aufgenommen. Dies resultierte in einem Anstieg des TC ($7 \pm 11 \%$) bedingt durch die Erhöhung des HDL-Cholesterols ($10 \pm 14 \%$). Vergleichbare Ergebnisse (Anstieg des HDL-Cholesterols), konnten EGERT et al. (2009) bei gesunden Probanden mit normalen Blutlipidspiegeln, durch eine tägliche Dosis von 2,3 g DHA, erzielen (EGERT et al. 2009). Die Supplementation mit DHA konnte in weiteren kontrollierten Studien zu einer Senkung der TAG führen (NESTEL et al. 2002; WOODMAN et al. 2002). Dabei wurden eine Dosis von 3 bzw. 4 g DHA pro Tag verabreicht. Im Vergleich einer Supplementation von EPA und DHA (4 g pro Tag) über 6 Wochen zeigten sich ähnliche Ergebnisse in der Senkung der TAG (-20% , DHA-Gruppe; -18% EPA-Gruppe). Die DHA-Applikation führte zu einer Erhöhung des LDL-Cholesterols um 8 %. In der zugrundeliegenden Studie konnte ebenso ein geringer Anstieg des LDL-Cholesterols gemessen werden, jedoch verfehlte dieser das Signifikanzniveau. Es ist bekannt, dass die *n-3* Fettsäuren die hepatische VLDL-Cholesterolsynthese oder dessen Sekretion reduzieren. Bedingt dadurch, werden die kleineren VLDL-Partikel gebildet und leichter zu LDL-Cholesterol umgewandelt als zu größeren VLDL-Partikeln. Kleinere VLDL-Partikel können ebenso wie LDL-Cholesterol durch die LDL-Rezeptoren aufgenommen werden (MORI et al. 2000).

6.5.1 Lipoprotein a

Erhöhte Konzentrationen (> 350 mg/L) von Lipoprotein a [Lp(a)] sind ein Risikofaktor für Atherosklerose (KAMSTRUP et al. 2013). Die Konzentration von Lp(a) unterliegt in den Individuen großen Schwankungen. In der vorliegenden Studie stieg das Lp(a) in der LA- (29 ± 71 %, $P < 0,007$) und in der DHA-Gruppe (28 ± 32 %, $P < 0,027$) nach der 10-wöchigen Intervention. Jedoch liegen alle Werte unter dem, als kritischen Wert angesehenen, Niveau (< 350 mg/L).

6.5.2 Fetuin-A

Ein neuer und unabhängiger Marker für kardiovaskuläre Risiken stellt das negative Akute-Phase-Protein Fetuin-A dar. Auch bekannt unter der Bezeichnung α -2HS-Glycoprotein. Dieses wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert (TRIFFITT et al. 1976). Hohe Serum- oder Plasma-Konzentrationen an Fetuin-A sind mit gesteigerter Insulinresistenz sowie mit dem metabolischen Syndrom assoziiert (JUNG et al. 2013, Ix et al. 2006). Darüber hinaus konnten ebenso erhöhte Konzentrationen bei krankhaft adipösen Probanden gemessen werden (HIMMETOGLU et al. 2013). Erhöhte Werte stehen im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko des Auftretens einer Fettstoffwechselstörung wie beispielsweise die Hypertriglyzeridämie (Ross et al. 2010). Zusätzlich ist Fetuin-A in der Lage, Apoptose und die Verkalkung von vaskulären glatten Muskelzellen zu hemmen (REYNOLDS et al. 2005). Auf der anderen Seite, wurden bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, niedrige Fetuin-A-Konzentrationen mit Unterernährung, Entzündungsprozessen, Plaques der Karotis sowie einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität in Verbindung gebracht (STENVINKEL et al. 2005). Eine Eingrenzung und eine Verallgemeinerung der Fetuin-A-Konzentrationen zum Zweck einer erfolgreichen Risikobewertung variiert äußerst stark. In der vorliegenden Studie wurden nach den Interventionen signifikant höhere Fetuin-A-Plasmakonzentrationen in allen Gruppen gemessen. MORI et al. (2007) zeigten bei gesunden Probanden einen Durchschnittswert von 258 μ g/mL Fetuin-A im Plasma. Diese Werte sind vergleichbar mit den Fetuin-A-Konzentrationen nach der Intervention in der vorliegenden Studie. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es zwei Studien, welche die Auswirkung einer n -3 PUFA-Supplementation auf den Fetuin-A-Gehalte im Plasma bei Menschen demonstrieren (AN et al. 2012, OZYAZGAN et al. 2013). AN et al. (2012) zeigten bei Dialysepatienten mit n -3 PUFA ($1,35$ g EPA + DHA $1,14$ g/d) erhöhte Fetuin-A-Konzentrationen nach der Verabreichung. Demgegenüber berichteten OZYAZGAN et al. (2013) eine Minderung der Fetuin-A-Konzentration nach einer n -3 PUFA-

Supplementierung bei Typ-2-Diabetikern. Weitere Interventionsstudien sind erforderlich, um die Wirkung der *n*-3 PUFA-Aufnahme auf die Fetuin-A-Plasmaspiegel zu ermitteln. Weiterhin ist die Festlegung von Grenzwerten bzw. Schwankungsbereichen und deren Folgen zu erarbeiten.

6.6 SNPs

Es existieren zahlreiche epidemiologische und Interventionsstudien, welche die Faktoren für ein erhöhtes Risiko von KHK aufzeigen. Daraus resultieren etablierte wissenschaftliche Leitlinien und Risikobewertungsmodelle, welche helfen, die Gefahren für eine Entwicklung von KHK zu identifizieren und diesen entgegenzuwirken (AMERICAN HEART ASSOCIATION 2004). Die Modifikation dieser Risikofaktoren ist jedoch begrenzt. Alter, Geschlecht und eine familiäre Disposition können nicht geändert werden, hingegen das Rauchen, der Alkoholkonsum, die körperliche Aktivität und die Ernährung beeinflusst werden können. Diese Klasse von Risikofaktoren beeinflusst den Bluthochdruck, das Blutlipidprofil sowie Übergewicht und kann durch Lebensstiländerungen oder pharmazeutische Intervention geändert werden (PEARSON et al. 2002). Durch eine positive Änderung der modulierbaren Risikofaktoren soll die Lebenserwartung sowie die Lebensqualität erhöht werden. Die stetige Wechselwirkung zwischen Genen und Umwelt ist ein integraler Bestandteil der Entwicklung wie beispielsweise die Anpassung an bestimmte Nährstoffe. Allerdings hat sich die typische Ernährung in den letzten 200 Jahren dramatisch geändert. Diese Schnelligkeit wird in Zusammenhang mit genetischen Polymorphismen und Ernährung sowie dem KHK Risikos gebracht (ORDOVAS 2006).

Die Fettsäurendesaturase-1 (FADS1) und die Fettsäurendesaturase-2 (FADS2)-Gene kodieren jeweils die zwei Desaturasen, die Δ -5 Desaturase und die Δ -6 Desaturase (MARTINELLI et al. 2008). Die Δ -5 Desaturase und die Δ -6 Desaturase sind die Enzyme, welche bei der endogenen Synthese von ALA oder LA zu ihren längerkettigen Derivaten EPA, DHA oder AA benötigt werden. Einige Studien haben gezeigt, dass die Konzentration an *n*-6 und *n*-3 PUFA im Plasma und Gewebe, mit Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP, single nucleotide polymorphisms) in den FADS1 und 2 Genen assoziiert ist sowie das elongation-of-very-long-chain-fatty-acids-2 (ELOVL2) Gen (MALERBA et al. 2008, SCHAEFFER et al. 2006, RZEHAK et al. 2009, TANAKA et al. 2009). Durch Untersuchungen mit stabilen Isotopen konnte gezeigt werden, dass die mit der Nahrung zugeführte ALA vermutlich leicht oxidiert werden kann und nur im begrenzten Umfang einer enzymatischen Konversion zur Verfügung steht. Dabei wurden

Umwandlungsraten von 0,2 - 8 % zu EPA und 0,05 - 4 % zu DHA ermittelt (BURDGE 2006, PLOURDE und CUNNANE 2007). GILLINGHAM et al. 2013 untersuchten den Effekt einer Intervention mit Leinöl, ölsäurereiches Rapsöl im Vergleich zur Western-Diät und den SNPs im FADS1 und 2 auf die Plasmafettsäuren und den Metabolismus von einheitlich markierter [U-¹³C]ALA. In der randomisierten Studie im Cross-over Design erhielten 36 Patienten mit einem gestörten Fettstoffwechsel die Leinöldiät (20,6 g ALA/d), Rapsöldiät (2,4 g ALA/d) oder die Western-Diät (1,3 g ALA/d) über einen Zeitraum von 4 Wochen. Nach 27 Tagen erhielten die Probanden (n = 26) 45 mg [U-¹³C]ALA, anschließend erfolgte eine Blutabnahme zum Zeitpunkt Null, nach 24 Stunden und nach weiteren 48 Stunden. Die Genotypisierung erfolgte in 4 FADS SNP. Die Diät mit Leinöl erhöhte signifikant den Gehalt an ALA, EPA und DPA im Plasma. Unberührt blieben die Gehalte von DHA. In den Plasmaproben nach 24 und 48 Stunden wurde das [U-¹³C]ALA zu [¹³C]EPA und [¹³C]DPA konvertiert. Dieser Effekt war signifikant geringer nach der Leinöldiät im Vergleich mit der Raps- und Western-Diät. Eine Veränderung der [¹³C]DHA-Gehalte konnte nicht beobachtet werden. Die homozygoten Minorallelvarianten für rs174545, rs174583, rs174561 und rs174537 hatten geringere EPA- und AA-Plasmagehalte sowie geringere EPA/ALA und AA/LA Quotienten im Vergleich mit den Majorallelvarianten nach der Diät. Der Gehalt an [¹³C]EPA im Plasma nach 24 und 48 Stunden war ebenfalls signifikant niedriger bei den homozygoten Minorallelvarianten im Vergleich mit den Majorallelen. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die endogene Synthese von EPA aus ALA von der genetischen Variation der einzelnen Individuen abhängig ist (GILLINGHAM et al. 2013). HELLSTRAND et al. (2014) widmeten sich der Untersuchung des rs174546 SNP in FADS1 Gen in Bezug auf die PUFA-Aufnahme über die Nahrung und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dabei wurden 24.032 Teilnehmer (62 % Frauen, im Alter von 44 - 74 Jahren) aus der Malmö Ernährung und Krebs Kohorte, welche frei von kardiovaskulären Ereignissen oder Diabetes waren, zur Auswertung herangezogen (MANJER et al. 2001). Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren, wurden 2.648 kardiovaskuläre Fälle dokumentiert. Dabei stellten sie einen signifikanten Trend zwischen dem ALA/LA Quotienten in der Nahrung und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse fest (P < 0,06). Dabei war das ALA/LA Verhältnis invers mit dem Risiko für KHK, bei Teilnehmern mit homozygoten T-Allelen in FADS1, assoziiert.

Die FADS1 und 2 Gene sind lokalisiert am Desaturase Gen Cluster auf dem Chromosom 11 (11q12-13.1). Innerhalb dieses Clusters ist ebenfalls ein FADS3 Gen ansässig, welches 52

bzw. 62 % Sequenzidentitäten mit den FADS1 bzw. FADS2 Gen aufweist. Es wird vermutet, dass das FADS3 Gen ebenso eine Desaturase codiert, jedoch ist deren Aktivität bis heute nicht geklärt (MARQUARDT et al. 2000). Erythrozyten stellen einen geeigneten Marker zur Untersuchung des Fettstoffwechsels dar, da sie keine Enzyme zur Desaturation und Elongation besitzen. Die Fettsäurenverteilung in den Erythrozytenmembranen ähnelt demnach der zirkulierenden Lipoproteine.

In der vorliegenden Studie wurden 18 verschiedene SNP in den FADS1 - 3 Genen untersucht. Dabei konnte keine Assoziation zwischen der Fettsäurenverteilung zur Baseline in den Erythrozytenlipiden und den jeweiligen Polymorphismen gezeigt werden. In der LA-Gruppe konnten signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen für die Differenz zwischen den Start- und Endwerte nach der Intervention mit Sonnenblumenöl für ETA in den FADS1 (rs174561, rs174556, rs174548) und FADS2 (rs174578, rs174574, rs174576, rs174575, rs3834458) gemessen werden, sowie in den FADS2 (rs174602, rs526126) für die Differenzen von HDL-Cholesterol und dem FADS2 (rs174570) für die Differenz des Quotienten aus LDL/HDL (Tabelle A-5). In der ALA-Gruppe wurden signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen in den FADS2 Gen (rs174602) für die Differenz der GLA und MUFA, SFA und PUFA (rs498793), SFA/PUFA und Lp(a) (rs498793), TC und TAG (rs174579, rs174575) gemessen (Tabelle A-6). Innerhalb der SDA-Gruppe traten die meisten Unterschiede zwischen den gebildeten Subgruppen auf. Dabei spielten die Subgruppen der FADS2 Gene eine herausragende Rolle. Im rs174579 sowie im rs174575 unterschieden sich die Differenzen von TAG, TC und LDL-Cholesterol zwischen den Subgruppen. Die weiteren Ergebnisse können der Tabelle A-7 entnommen werden. Innerhalb der DHA-Gruppe konnte ein SNP (rs968567) identifiziert werden, wobei sich die Subgruppen bei der Differenz der LDL-Cholesterolgehalte unterschieden (Tabelle A-8). MALERBA et al. (2008) untersuchten 13 verschiedene SNPs im FADS1, 2 und 3 Gen im Zusammenhang mit der Fettsäurenverteilung in den Phospholipiden im Serum und in den Erythrozytenmembranen, bei Herz-Kreislaufpatienten (n = 658). Dabei beeinflussten die verschiedenen Polymorphismen in den FADS1 und FADS2 Gen die Menge an LA, ALA, Eicosandiensäure (C20:2 *n*-6) und vor allem AA. Die untersuchten SNP im FADS3 Gen zeigten keinen Einfluss. Von herausragendem Interesse ist die starke Assoziation zwischen den SNP in FADS1 und 2 (rs174556, rs174561, rs3834458) in Bezug auf den AA-Gehalt in den Erythrozytenmembranen. Als Vorläufer für zahlreiche entzündungsfördernde Mediatoren, ist

die, wahrscheinlich durch den Polymorphismus bedingte, Erhöhung der AA in den Geweben ein besonderer Marker bei entzündlichen Erkrankungen (MALERBA et al. 2008).

6.7 Entzündungsmediatoren

6.7.1 Inflammationsmarker

Im Gegensatz zum subkutanen Fett ist das viszerale Fett ein wichtiger Regulator von Entzündungsprozessen. So unterschieden sich die Fettgewebe bezüglich der zellulären Zusammensetzung und ihrer molekularen Eigenschaften. Aus dem Vizeralfett, vermag der Körper proinflammatorischen Zytokine (IL -18), mit potenzieller atherogener Aktivität, zu sezernieren sowie andere metabolisch aktive Substanzen, welche als Adipokine bezeichnet werden (CAESAR et al. 2010). Ebenso zählen auch die Mediatorstoffe zu den Adipokinen, wie der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) oder Monocyten-Chemoattractant-Protein-1 (MCP-1). Die Entzündung spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung und Progression der Atherosklerose, insbesondere von dem Stadium der Fettstreifen bis zur Ausbildung der Komplexen atheromatöse Plaquebildung (Ross 1999). Studien haben gezeigt, dass zirkulierende Inflammationsmarker, wie das C-reaktive Protein oder IL-6, kardiovaskuläre Ereignisse prognostizieren (LUC et al. 2003). Das IL-18 spielt eine Rolle bei der Entstehung koronarer Ereignisse und wahrscheinlich bei der Plaquestabilisierung (MALLAT et al. 2001). Es wurde gezeigt, dass Patienten mit metabolischem Syndrom, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, erhöhte Werte an proatherogenen Adipokinen aufwiesen. Weiterhin wurden erhöhte Spiegel von IL-6 und TNF- α bei Männern im Vergleich zu Frauen gemessen, obwohl die Frauen einen höheren Prozentsatz an Gesamtfettgewebe aufwiesen. Diese Daten sprechen dafür, dass das abdominale Fett, welches vorwiegend bei Männer ausgeprägt ist, größere Mengen an proatherogene Zytokinen produziert (BĂLĂȘOIU et al. 2014).

In der vorliegenden Studie lagen zahlreiche Parameter unter der Nachweisgrenze und konnten in die Auswertung der Daten nicht mit einbezogen werden. Jedoch konnten Interleukin-18, Eotaxin, IP-10 und SDF-1 α gemessen werden. In der Placebogruppe, welche 20 g Sonnenblumenöl pro Tag supplementierte, wurden keine signifikanten Veränderungen nach 10-wöchiger Intervention gezeigt, ebenso in der SDA-Gruppe. In der Interventionsgruppen ALA (20 g Leinöl pro Tag) stieg das proinflammatorischen IL-18 und der SDF-1 α signifikant. In der DHA-Interventionsgruppe stiegen IL-18, Eotaxin und SDF-1 α . Auffällig war, dass in diesen

beiden Gruppen das hs-CRP innerhalb der 10-wöchigen Intervention gestiegen ist, jedoch ohne Signifikanzniveau. Kontroverse Ergebnisse liefert jedoch die Literatur, indem eine Supplementation mit 2,4 g *n*-3 LC-PUFA/d bei älteren Atherosklerose-Risikopatienten (Männern, *n* = 563), im Vergleich zur Baseline, eine Senkung von IL-18 um 9,9 % zeigte sowie signifikante positive Korrelationen zwischen der Veränderung von IL-18 und der Veränderungen der TAG, BMI und Taillenumfang und eine negative Korrelation mit der Veränderung an EPA und DHA im Serum (TRØSEID et al. 2009). Eotaxin, ein Chemokin vom CC-Typ, ist an der Migration der Eosinophilen in die Gewebe beteiligt. Es ist ein Hauptligand für Chemokin Rezeptor Typ 3 (CCR3) und trägt nicht nur zur Chemotaxis, sondern auch zur Verbesserung der Adhäsionsmolekülexpression bei, sowie der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies. DHA ist in der Lage die Expression von CCR3 zu inhibieren und somit die Wirkung von Eotaxin abzuschwächen. Diese Reaktion konnte für *n*-6 PUFA nicht nachgewiesen werden (TANIGAI et al. 2012). Der signifikante Anstieg an Eotaxin in der DHA-Interventionsgruppe scheint ebenso kontrovers wie der Anstieg von proinflammatorischen IL-18 und SDF-1 α . Durch die Supplementation der *n*-3-reichen Lebensmittel, wäre eine Stagnation bzw. eine Minimierung der entzündlichen Marker zu erwarten gewesen. So zeigte eine Behandlung einer Brustkrebszelllinie (MDA-MB-231) mit DHA oder EPA, eine verringerte Oberflächenexpression von CXC Chemokin Rezeptor Typ 4 (CXCR4), dem Rezeptor für SDF-1 α (ALTENBURG und SIDDIQUI 2009). Der Anstieg der Entzündungsmarker scheint in direkter Verbindung mit der Supplementation fraglich. Vielmehr deutet der Anstieg in den Interventionsgruppen ALA und DHA darauf hin, dass vor den Blutabnahmen eine unabhängige Entzündungsreaktion (nicht signifikanter Anstieg des hs-CRP) bei einigen Probanden ursächlich für den Anstieg war.

6.7.2 Adhäsionsmoleküle

Die Zelladhäsion untereinander und zu den Proteinen in der extrazellulären Matrix ist ein wichtiger physiologischer Vorgang, der das Zellwachstum, die Differenzierung sowie die Migration steuert und somit eine unabdingbare Voraussetzung für eine normale Funktion des kardiovaskulären Systems darstellt. Dennoch spielen ebenso die adhäsiven Wechselwirkungen in der Pathogenese atherosklerotischer Prozesse eine Rolle, in dem die Thrombusbildung und Leukozyteninfiltration vermittelt wird sowie die Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen. Dabei sind drei Gruppen in der Pathogenese von Adhäsionsmolekülen, die Integrine, Selektine, und die Mitglieder der Immunglobulin-Superfamilie, beteiligt (HILLIS und FLAPAN 1998). Unter dem Einfluss von Zelladhäsionsmolekülen können sich an den endothelialen Zellen, nach deren Beschädigung, Monozyten und Lymphozyten anhaften. Dieser Prozess ist maßgebend in der Initiierung atherosklerotischer Geschehen (Ross 1999). Damit die Monozyten und Leukozyten an die Oberfläche der Endothelzellen binden können, ist die Interaktion von Integrinen und Mitgliedern der Immunglobulin-Superfamilie auf der Oberfläche der bindenden Zellen z.B. über interzelluläres Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1) oder vaskuläres Adhäsionsmolekül 1 (VCAM-1) sowie den Selektinen auf der Endotheloberfläche, erforderlich (HILLIS und FLAPAN 1998). In der vorliegenden Studie stieg die Konzentration an sPECAM-1 in der LA-Gruppe im Plasma um 23 %. PECAM-1 ist ein Mitglied der Immunglobulin-Superfamilie und wird aus Blutplättchen, Monozyten, Lymphozyten, Neutophilen, Basophilen und Endothelzellen, zur Interaktion zwischen den Zellen, exprimiert (MULLER et al. 1993). GRENON et al (2012) zeigten in einem in vitro Versuch, dass insbesondere die *n*-6 Fettsäure AA zu einer verbesserten Bindung zwischen Monozyten und den endothelialen Zellen beitrug, hingegen die Behandlung mit EPA zu einer Abnahme der Anhaftung zwischen Monozyten und Endothelzellen führte. In der vorliegenden Studie stieg der AA-Gehalt durch die Intervention mit LA-reichen Lebensmitteln um 3 %. Somit könnte diese Erhöhung dazu beigetragen haben, die sPECAM-1-Konzentration im Plasma zu steigern. Die Datenlage der aktuellen Literatur scheint dennoch widersprüchlich. So zeigten REISSIG et al. (2003) durch einen in vitro Versuch, dass die Behandlung mit LA zu einer tendenziell verminderten Adhäsion von Monozyten führte. Eine Inkubation der Zellen mit Interleukin-1 α und LA führte zu einer reduzierten Expression von ICAM-1 und VCAM-1 (REISSIG et al. 2003). In der aktuellen Studie sank die Konzentration an sE-Selektin um -2 %. Ein tendenzieller Anstieg an sPECAM-1 wurde ebenso in der Interventionsgruppe mit ALA-reichen Lebensmitteln gezeigt, hingegen die In-

terventionsgruppe mit Echiumöl-reichen Lebensmitteln eine tendenzielle Verringerung der sE-Selektin-Konzentration aufwiesen. Es gibt zahlreiche Studien, welche eine positive Modulation der Adhäsionsfähigkeit der Monozyten, durch eine Behandlung mit EPA, an die Endothelzellen, zeigen (DE CATERINA et al. 1996, YAMADA et al. 2008). Um die Gehalte der Adhäsionsmoleküle im Plasma zu modulieren, war die endogene Konversion in die langkettigen Derivate, in der vorliegenden Studie, vermutlich zu gering.

6.7.3 Lipidmediatoren

Als Teiluntersuchung in der vorliegenden Studie wurde die immunmodulatorische Wirkung durch die Bildung von Entzündungsmediatoren, in Verbindung mit der *n*-3-reichen Lebensmittelzufuhr im Vergleich zur *n*-6-reichen Ernährungsintervention in der zweiten Phase untersucht. Die Entzündung ist gekennzeichnet durch Symptome des Schmerzes, der Rötung, Erwärmung und Schwellungen, sowie den Funktionsverlust bzw. deren Einschränkung. Dieses klinische Bild ist Folge der Freisetzung von Entzündungsmediatoren, vorwiegend von aktivierten Leukozyten, welche in das Zielgewebe migrieren. Dabei sind die Schlüsselmediatoren bei einer Entzündung die *n*-6 Eicosanoide wie Prostaglandine der 2-er Serie (PGE₂) und Leukotriene der 4-er Serie (LTB₄), welche sich von der *n*-6-PUFA AA ableiten. PGE₂ und LTB₄ haben eine biologische proinflammatorische Wirkung. PGE₂ kann zu Schmerzen und Vasodilatation führen und das LTB₄ ist ein Signalstoff und Aktivator der Neutrophilen (HENDERSON et al. 1987). Innerhalb der Placebogruppe nahm die LTB₄-Konzentration im Plasma nach Stimulation mit LPS/fMLP um -33 % ab. Ebenso sanken 5-HETE mit LPS/fMLP (-72 %), Ca²⁺-Ionophor (-4 %) und Ca²⁺-Ionophor + AA (-28 %) stimuliert, sowie die 12-HETE nach der 10-wöchigen Intervention (Ca²⁺-Ionophor (-8 %) und Ca²⁺-Ionophor + AA (-31 %) stimuliert). In Anbetracht der Veränderung der Fettsäurezusammensetzung in den Erythrozyten der Placebogruppe scheinen die Ergebnisse kontrovers. In der Placebogruppe wurde die EPA-Konzentration um -13 % reduziert, somit stieg der AA/EPA Quotient um 34 %. Es stand in Folge dessen mehr AA als Präkursor für die Eicosanoidsynthese zur Verfügung, welches bei Stimulation zu einer erhöhten Produktion an LTB₄ hätte führen können, stattdessen wurde eine Reduktion gemessen.

Durch die Anreicherung von EPA in den Erythrozyten um 217 - 244 %, konnten ADAM et al. (2003) eine Reduktion von LTB₄ bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachten. In der Interventionsgruppe mit leinölangereicherten Lebensmitteln stieg die EPA Konzentration um

42 % in den Erythrozyten. Folglich sank der AA/EPA Quotient um -28 %. Die LTB₄-Konzentration, Stimulus (LPS/fMLP), sank um -36 %. Diese Senkung geht mit den Ergebnissen von ADAM et al. (2003) konform, trotz geringerer EPA-Anreicherung in den Erythrozyten bei vergleichbaren Ausgangswerten. Die 5-HETE Konzentration sank in der ALA-Gruppe um -46 % (Stimulus: Ca²-Ionophor) und -54 % (Stimulus: Ca²-Ionophor + AA). Ebenso konnten bei der Ca²-Ionophor + AA Stimulation die 12-HHT (-63 %, P < 0,093), 12-HETE (-63 %, P < 0,069) und 15-HETE (-69 %, P < 0,074) gesenkt werden. Der Vergleich der Placebogruppe mit der ALA-Gruppe zeigt eine deutlich stärkere Beeinflussung der 12-HETE Senkung innerhalb der ALA-Gruppe. Dies könnte aus der Verbesserung des AA/EPA Quotienten resultieren. Durch eine einhergehende Reduktion von AA, mittels Intervention mit DHA, konnte die Arbeitsgruppe von KELLEY et al. 1999, eine Verringerung von LTB₄ um 60 - 75 % in LPS stimulierten PBNMC zeigen. Der Vergleich der ALA-Gruppe mit der LA-Gruppe zeigt, dass die AA Konzentration in der ALA-Gruppe gesenkt wurde hingegen diese in der LA-Gruppe anstieg, jedoch wurde in beiden Gruppen das LTB₄ gesenkt (-36 % bzw. -33 %).

In der SDA-Gruppe stiegen die EPA-Gehalte um 71 % (P < 0.073) hingegen die DHA-Gehalte um -19 % sanken (P < 0.056). Infolge dessen, stieg das AA/DHA Verhältnis signifikant um 26 %. In der SDA-Gruppe sank die 5-HETE Konzentration mittels LPS/fMLP Stimulus (-30 %), sowie Ca²-Ionophor (-24 %) und Ca²-Ionophor + AA (-26 %) stimuliert. SPERLING et al. (1993) zeigten eine Reduktion in Neutrophilen und Monozyten an 5-HETE mittels Ca²-Ionophor Stimulus bei einer 10-wöchigen Intervention mit EPA und DHA. Die Konzentrationen an 12-HHT (-48 %), 12-HETE (-29 %) und 15-HETE (-78 %), konnten ebenfalls gesenkt werden. Die Veränderungen innerhalb der Konzentration an 15-HETE waren im Vergleich zur Placebogruppe höher. Trotz des niedrigsten Quotienten aus AA/EPA im Vergleich zu allen anderen Interventionsgruppen konnte die LTB₄-Synthese in der SDA-Gruppe nicht beeinflusst werden.

In der DHA-Gruppe wurde die AA-Konzentration (-10 %) nach 10 Wochen sowie der AA/DHA Quotient (-41 %) gesenkt. Die DHA-Konzentration stieg um 55 % in den Erythrozytenlipiden. Die 15-HETE Konzentration wurde um 39 % gesenkt. Im Vergleich zur Placebogruppe war die Senkung der 15-HETE in der DHA-Gruppe größer. Die LTB₄ (-51 %), 5-HETE (-31 %) und 12-HETE (-18 %) Konzentrationen verringerten sich in der DHA-Gruppe, verfehlten aber das Signifikanzniveau. Eine Möglichkeit hierfür, könnte das unveränderte Verhältnis von AA zu EPA in den Erythrozytenlipiden darstellen. Der Nuklearfaktors-kappa-B (NFκB) ist ein pro-

inflammatorischer Transkriptionsfaktor und spielt eine Rolle bei der Induktion einer Reihe von entzündlichen Genen, wie deren der Zytokine, Adhäsionsmoleküle, COX-2 Gene sowie Matrix-Metalloproteasen (MMP), induzierbare NO-Synthase und Akutphase Proteine, aktiviert durch einen pro-inflammatorischen Stimulus (CALDER 2002). In LPS stimulierten Makrophagen konnten WELDON et al. (2007) über eine Präinkubation mit DHA in vitro eine Hemmung des NFkB dokumentieren. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde, in der vorliegenden Studie, eine Senkung von PGE₂ und 12-HHT erwartet, jedoch blieb dieser Effekt aus.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese geprüft, ob die tägliche Aufnahme, von mit pflanzlichen Ölen modifizierten Lebensmitteln, positiven Einfluss auf Marker des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit einer moderaten Hypertriglyceridämie, nimmt. Darüber hinaus wurden verschiedene *n-3*-reiche pflanzliche Öle, im Hinblick auf die endogene Elongation und Desaturation, zu den physiologisch aktiven Fettsäuren EPA und DHA, aus deren Vorstufen, miteinander verglichen. Die Bewertung fand im Rahmen einer humanen, randomisierten, placebokontrollierten, Doppelblindstudie Cross-over-Design statt. Insgesamt nahmen 59 Probanden, mit moderat erhöhten Triglyceriden ohne eine Statinbehandlung, teil. Über einen Zeitraum von jeweils 10 Wochen erhielten die Probanden eine Produktpalette, bestehend aus 100 g Brötchen, 60 g Wurst, 35 g Filinchenwaffel-Snack und 20 g Milchpulver, welche mit verschiedenen Ölen angereichert, beziehungsweise die Nahrungsfettqualität über den Eintrag der pflanzlichen Öle, verändert wurden. Die Placebogruppe erhielt über die Studienlebensmittel täglich 20 g Sonnenblumenöl (= 10 g LA / Tag). Die Interventionsgruppen wurden in drei verschiedene Interventionen unterteilt. Die ALA-Gruppe erhielt 20 g Leinöl (= 7 g ALA / Tag), die SDA-Gruppe 20 g Echiumöl (= 2 g SDA / Tag) und die DHA-Gruppe 12 g Mikroalgenölpulver (= 2 g DHA / Tag) täglich. Diejenigen Probanden, welche zunächst in den ersten 10 Wochen die Placeboprodukte erhielten, wurden nach einer 10-wöchigen Auswaschphase auf die drei Interventionsgruppen (Leinöl, Echiumöl, Mikroalgenölpulver) aufgeteilt und umgekehrt, so dass jeder Proband seine eigene Kontrolle darstellte. Insgesamt schlossen 49 Probanden (32 Frauen und 17 Männer) im Alter von 59 ± 12 Jahren die 30-wöchige Studie vollständig ab. Jeweils zu Beginn und am Ende einer jeden Interventionsphase wurde den Probanden Blut nach einer nächtlichen Fastenperiode aus der Armvene abgenommen sowie das Gewicht und der Blutdruck erfasst. Weiterhin führten die Probanden ein 7-tägiges Ernährungsprotokoll vor jeder Blutabnahme.

Im Fokus der Arbeit standen die drei Kernthemen:

1. Der Anreicherung der längerkettigen *n-3* Fettsäuren in den Blutzellen durch die Substitution ihrer Vorstufen aus pflanzlichen Quellen.

2. Die Modulation, der im Zuge einer moderaten Hypertriglyceridämie, erhöhten Blutlipide, durch die Intervention mit Nahrungsmitteln, angereichert oder substituiert mit pflanzlichen *n*-3 PUFA und bedingt dadurch geringeren SFA-Gehalten.

3. Die Modulation des Entzündungsgeschehens bei moderaten Hypertriglyceridämikern durch die Supplementation pflanzlicher *n*-3-fettsäurenreicher Lebensmittel.

Anreicherung der längerkettigen n-3 Fettsäuren

Bei der Anreicherung der längerkettigen *n*-3 Fettsäuren, insbesondere ETA, EPA, DPA und DHA in den Blutzellen zeigte das Echiumöl im Vergleich zum Leinöl eine deutlich effektivere Erhöhung, durch die Substitution der Vorstufen (ALA = Leinölgruppe oder ALA + SDA = Echiumölgruppe) aus pflanzlichen Ölen, lediglich die Konzentration an DHA blieb durch beide Interventionen unbeeinflusst. Durch den relativ hohen Anteil an SDA im Echiumöl, wird der limitierende Schritt der Δ -6 Desaturation (welcher z.B. durch ein Überangebot an LA gestört wird – Konkurrenz um die Enzymsysteme) umgangen.

Über den Zeitraum von 10 Wochen wurden in der Leinölgruppe und in der Echiumölgruppe der Anteil an ALA, ETA, EPA und DPA in den Erythrozytenlipiden signifikant erhöht und somit die Quotienten von LA/ALA, AA/EPA, *n*-6/*n*-3 verringert. In der Echiumölgruppe wurde zusätzlich die LA-Konzentration in den Erythrozytenlipiden gesenkt, dies kann wiederum die endogene Synthese von EPA aus ALA und SDA in der Echiumölgruppe begünstigt haben. In der DHA-Gruppe wurde die DHA-Konzentration und demzufolge der *n*-3-Index signifikant erhöht, gleichzeitig konnte ein signifikanter Abfall der AA/EPA- und *n*-6/*n*-3-Quotienten verzeichnet werden. Der Gehalt an LA und AA sowie ALA und DPA in den Erythrozytenlipiden wurde ebenso durch die Intervention mit Mikroalgenölpulver gesenkt. Durch die Anreicherung der Studienlebensmittel mit 20 g Sonnenblumenöl wurden in der Placebogruppe ALA, EPA, DPA, DHA und der *n*-3-Index gesenkt. Hingegen die Quotienten aus LA/ALA, AA/EPA und *n*-6/*n*-3 erhöht wurden. Weiterhin stiegen die Gehalte an LA und AA in den Erythrozytenlipiden signifikant an. Diese Ergebnisse verdeutlichen den Nutzen aller *n*-3-reichen pflanzlichen Öle, indem die aus zumeist marinen tierischen Quellen erhaltenen Fettsäuren EPA oder DHA erhöht werden konnten, wobei sich die vorteilhaftesten Ergebnisse wie folgt ordnen lassen:

Mikroalgenölpulver > Echiumöl > Leinöl.

Insbesondere durch den Konsum der mit Mikroalgenöl-angereicherten Lebensmittel konnte eine Erhöhung des *n*-3-Index in den Erythrozytenlipiden erreicht werden. Dies stellt einen Hinweis für die Senkung des kardiovaskulären Risikos dar. Durch die Supplementation mit dem Sonnenblumenöl blieb die Konzentration der *n*-3 PUFA in den Erythrozytenlipiden erwartungsgemäß nahezu unverändert. In dieser Gruppe wurde ein schwacher Anstieg der AA in den Erythrozytenlipiden verzeichnet.

Modulation erhöhten Blutlipide

Die Anreicherung der langkettigen *n*-3 PUFA aus den pflanzlichen Vorstufen, welche in der vorliegenden Studie beobachtet werden konnte, hat im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur keinen relevanten Einfluss auf die Modulation der Blutlipide. Infolge der Aufnahme des Echiumöls blieb die TAG-Konzentration unbeeinflusst, ebenso wie die erhobenen Parameter: TC, LDL- oder HDL-Cholesterol. Somit leistet das Echiumöl in der Dosierung von 20 g pro Tag keinen Beitrag zur Modulation der Blutlipide bei Patienten mit einer moderaten Hypertriglyceridämie. Die Supplementation mit leinölangereicherten Lebensmitteln hingegen zeigte eine Verbesserung des TC, LDL-Cholesterol und somit des LDL/HDL Quotienten. Durch den täglichen Konsum des mit DHA-angereicherten Mikroalgenölpulvers konnte das HDL-Cholesterol erhöht werden, wodurch auch ein Anstieg des TC bedingt wurde. Durch die Supplementation von 20 g Sonnenblumenöl resultierte eine signifikante Senkung von TC, LDL-Cholesterol das LDL/HDL Verhältnis sowie oxLDL und demzufolge die stärkste Modulation der untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren.

Modulation des Entzündungsgeschehens

Die tägliche Aufnahme der *n*-3-reichen Pflanzenöle, hatten nur einen bedingten Einfluss auf die Marker des Entzündungsgeschehens, wobei keine eindeutigen Aussagen hinsichtlich der Beeinflussung des Entzündungsgeschehens getroffen werden können, da teilweise kontroverse Ergebnisse resultieren. In der Leinöl-Gruppe stieg das proinflammatorischen IL-18 und der SDF-1 α signifikant sowie in der DHA-Gruppe IL-18, Eotaxin und SDF-1 α . Jedoch stiegen auch hier in beiden Gruppen das hs-CRP innerhalb der 10-wöchigen Intervention jedoch ohne Signifikanz. In der LA- und SDA-Gruppe fand keine Veränderung statt. Die endogenen Konversionseffekte waren vermutlich zu gering, um die Gehalte der Adhäsionsmoleküle im Plasma innerhalb der 10 Wochen positiv zu modulieren. Die Eicosanoidsynthese aus AA

wurde in allen Gruppen gesenkt. Es konnte kein Unterschied zur Placebogruppe gezeigt werden, obwohl der AA/EPA Quotient in den Erythrozytenlipiden nach Intervention anstieg und mehr AA als Substrat für die Eicosanoidsynthese zur Verfügung stand. Diese uneinheitlichen und zum Teil kontroversen Ergebnisse sind vermutlich zu geringen Stichprobenumfang des Probandenkollektivs zu schulden, da die Messung der Arachidonsäure-Metabolite erst in der zweiten Interventionsphase erfolgen konnte und demzufolge die Ergebnisse nur für die Hälfte des Kollektivs vorliegen.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass eine Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln, beziehungsweise der Austausch von tierischem Fett durch pflanzliche PUFA-reiche Öle, zur Modulation der Blutlipide bzw. zur Anreicherung der *n*-3 LC-PUFA in den Blutzellen beitragen können. Um eine Alternative zum Fischverzehr zu etablieren eignet sich insbesondere das Mikroalgenölpulver mit einem hohen Anteil an DHA. Zur Verwendung einer terrestrischen Alternative ist insbesondere das Echiumöl mit seiner vorteilhaften Fettsäurezusammensetzung aus ALA und vor allem SDA geeignet, ebenso folgend das Leinöl. Lebensmittel welche in Ihrer Nahrungsfettqualität moduliert wurden, können zukünftig eine bedeutende Rolle in der täglichen Ernährung einnehmen. Dabei eignete sich insbesondere die Wurst als gute Matrix das tierische Fett durch die pflanzlichen Öle zu ersetzen. Für Patienten, welche unter chronisch entzündlichen Krankheiten leiden, stellt der normale Wurstverzehr, durch den hohen Anteil an AA, kein geeignetes Nahrungsmittel dar. Durch den Austausch mit pflanzlichen *n*-3-reichen Ölen kann der Anteil an AA in der Wurst gesenkt werden.

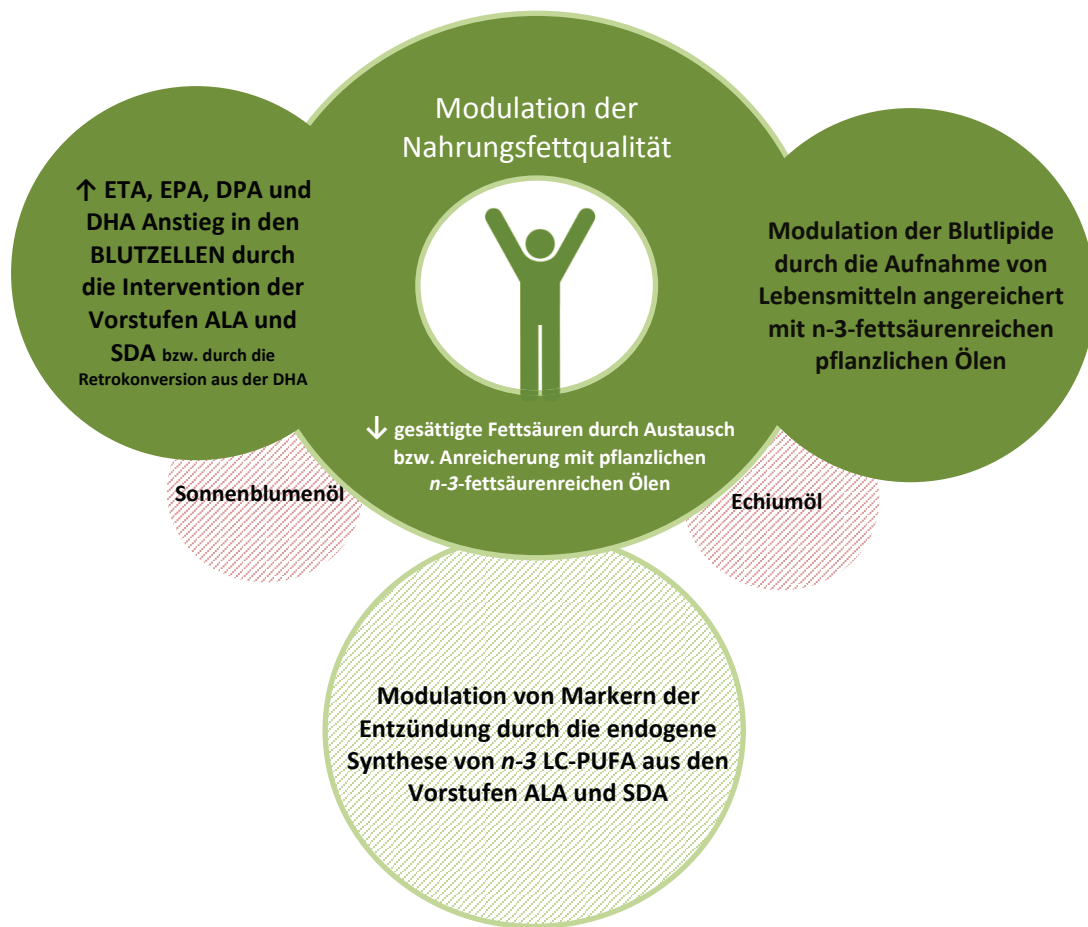


Abb. 16: Zusammenfassung der Ergebnisse.

8 Summary

The purpose of the present thesis was to investigate the daily intake of modified foods with vegetable oils and their positive influence on markers of cardiovascular risk in patients with moderate hypertriglyceridemia. In addition, different *n*-3-rich vegetable oils were compared regarding to the endogenous elongation and desaturation from the precursors to the longer-chain fatty acids EPA and DHA with physiological activity. The assessment took place as a randomized, placebo-controlled, double-blind human-intervention-study designed as a cross-over study. A total of 59 subjects with moderately raised triglycerides without statin treatment were involved in the 30-weeks study. Over a period of 10-weeks, the subjects received different products consisting 100 g bread, 60 g sausage, 35 g crispy wafer with a spread of chocolate and 20 g milk powder, which are enriched with various vegetable oils or replace the natural fat content by the vegetable oils. The control group received 20 g sunflower oil (= 10 g LA per day). The intervention groups received 20 g linseed oil (= 7 g ALA), 20 g echium oil (= 2 g SDA) or 12 g microalgae oil powder (= 2 g DHA) per day. Those subjects who initially received the placebo products in the first 10 weeks were divided after a 10-week washout-period in one of the three intervention groups (linseed oil, echium oil, microalgae oil-powder) and vice versa, so that each subject was its own control. A total of 49 subjects (32 women and 17 men) aged 59 ± 12 years completed the 30-week trial. At the beginning and at the end of each intervention period blood samples were collected after an overnight fasting period by venipuncture. Body weight and blood pressure were recorded and the subjects performed a 7-day food record before each blood sample.

The focus of the thesis was divided in three topics:

1. The endogenous synthesis of long-chain *n*-3 fatty acids in the blood cells through the substitution of their precursors from vegetable sources.
2. The modulation of blood lipids in moderate hypertriglyceridemia patients, through the intervention of foods enriched or substituted with vegetable oils with a high content of *n*-3 PUFA and due to lower SFA contents.

3. The modulation of inflammatory processes due to the supplementation of foods enriched with vegetable oils with a high content of *n*-3 PUFA.

Accumulation of long-chain *n*-3 fatty acids

The accumulation of long-chain *n*-3 fatty acids, particular ETA, EPA, DPA and DHA in the blood cells was more effective due to the echium oil intervention, compared with the linseed oil intervention. The substitution of the precursors (ALA = linseed oil group or ALA + SDA = echium oil group) from vegetable oils resulted in an increase of ALA, ETA, EPA and DPA, only the concentration of DHA was unaffected in both intervention groups. The fatty acids distribution of the echium oil is beneficial by providing a relatively high proportion of the *n*-3 fatty acid SDA in comparison to other terrestrial oils. Due to the high content of SDA in echium oil, the rate-limiting step of the Δ -6 desaturation can be avoided, which is disturbed by an over-supply of LA (competition for the enzyme systems). Over the period of 10 weeks the proportion of ALA, ETA, EPA and DPA significantly increased in the erythrocytes lipids and thus the ratios of LA/ALA, AA/EPA, *n*-6/*n*-3 were decreased in the linseed oil and echium oil group. In addition, the LA concentration in the echium oil group was lowered into the erythrocytes lipids, due to the endogenous synthesis of EPA from ALA and SDA. In the DHA group the DHA concentration in erythrocytes lipids and caused by *n*-3 index were imcreased, however the ratios of AA/EPA and *n*-6/*n*-3 were significantly decreased. The content of LA and AA and ALA and DPA was also reduced in the erythrocyte lipids due to the intervention with micro-alga oil powder. The contents of ALA, EPA, DPA, DHA and the *n*-3 index decreased, however the ratios of LA/ALA, AA/EPA and *n*-6/*n*-3 increased through the enriched study products with 20 g of sunflower oil in the placebo group. Furthermore, the contents of LA and AA in the erythrocyte lipids significantly increased in the erythrocytes lipids of the placebo group. These results demonstrate the benefits of the hole tested *n*-3 rich vegetable oils by increasing the concentration of EPA and DHA due to vegetable oils. Usually the LC-PUFA EPA and DHA are received through marine animal sources. The vegetable oils are rated according to their effectiveness in the following order

microalgae oil powder > echium oil > linseed oil.

The microalgae oil improved the *n*-3 index by an increase in the erythrocyte lipids which is an independent risk factor for cardiovascular disease.

The supplemented sunflower oil could not achieve beneficial results in changing the fatty acid compositions in the erythrocyte lipids due to the intervention. Rather, a slight increase of AA could be measured in the erythrocyte lipids after intervention of the sunflower oil with a high content of LA.

Modulation of elevated blood lipids

Within the modulation of blood lipids, the positive results of the accumulation of long-chain *n*-3 fatty acids from their precursors received by vegetable sources cannot be transferred. Due to the intervention with echium oil no effects were shown on the concentration of TAG as well as on other parameters such as TC, LDL-cholesterol, or HDL-cholesterol. Thus, the echium oil intervention in the dosage 20 g per day provides no contribution to the modulation of blood lipids in patients with moderate hypertriglyceridemia. Supplementation with linseed oil enriched foods, however, showed an improvement of TC, LDL-cholesterol and thus the ratio of LDL/HDL decreases. The DHA-rich microalgae oil powder increased the HDL-cholesterol and thereby led to an increase in TC. Due to the supplementation of 20 g sunflower oil, the TC, LDL-cholesterol were decreased, as well as the ratio of LDL/HDL and the concentration of oxLDL and hence the strongest modulation of the examined risk factors.

Modulation of inflammatory processes

The vegetable *n*-3 rich oils could be marginally affected the different markers of inflammation processes. No conclusively statements about modulation due to the interventions on inflammatory processes are possible as part of the controversial results. In the linseed oil group the proinflammatory IL-18 and the SDF-1 α increased significantly as well as in the DHA-group the concentrations of IL-18, eotaxin and SDF-1 α . However, the hs-CRP increased in both groups within the 10-week interventions without significance. No changes were measured in the LA- and SDA-group. The endogenous conversion was probably too low, with respect to modulate the contents of adhesion molecules, within the 10 weeks of intervention. The synthesis of eicosanoids received from AA was positive modulated in all groups. There was no difference between the *n*-3 rich intervention-groups compared to the placebo group although the ratio of AA/EPA increased after the intervention period in the erythrocytes lipids of the LA-group and thereby more substrate for the eicosanoid synthesis was available. This inconsistent and partially conflicting results are probably due to the low at-

tendance of subjects due to the measurement of the arachidonic acid metabolites was only possible in the second part of the intervention study.

In conclusion, the results of the present work suggest the benefit of conventional foods enriched with vegetable oils, or exchange the animal fat contents by vegetable PUFA-rich oils, for modulation of blood lipids and the enrichment of the LC-PUFA in the bloodcells. In order to establish an alternative to the consumption of fish, particularly the microalgae oil powder, with a high content of DHA, is the first choice. To use a terrestrial alternative, the echium oil is particularly suitable with its beneficial fatty acids composition of ALA and especially SDA. The linseed oil intervention showed equally beneficial results. The additional modulation of blood lipids by the linseed oil and microalgae oil powder shows a further positive effect. Foods that modulated by their dietary fat may play an important role for the daily diet in the future. Especially the sausages are a suitable food matrix to replace the animal fat by vegetable oils. For patients, suffering from chronic inflammatory diseases, commercial sausages provide no favorable food. The exchange of animal fat with vegetable *n*-3 rich oils, will lower the proportion of AA in sausages.

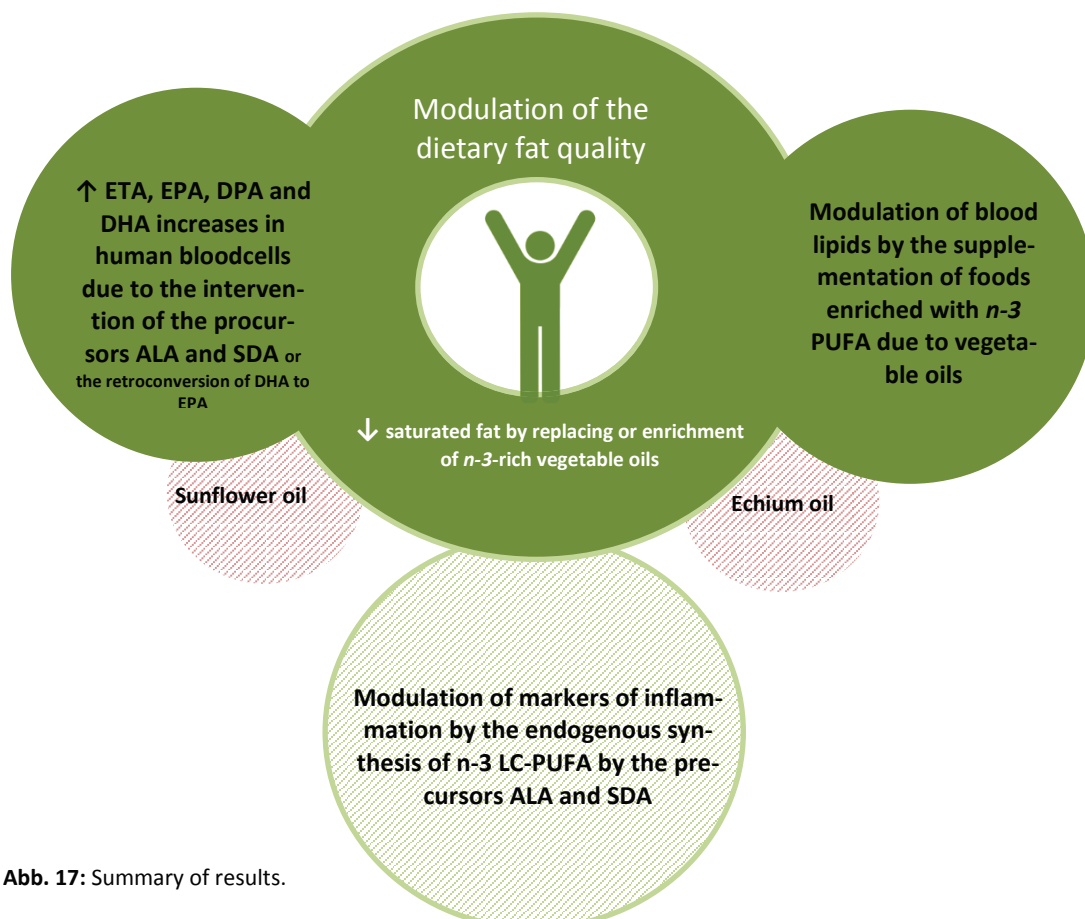


Abb. 17: Summary of results.

9 Literaturverzeichnis

Adam O., C. Beringer, T. Kless, C. Lemmen, A. Adam, M. Wiseman, P. Adam, R. Klimmek and W. Forth (2003) Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 23 1 27-36.

Adam O., G. Wolfram and N. Zöllner (2003) Influence of dietary linoleic acid intake with different fat intakes on arachidonic acid concentrations in plasma and platelet lipids and eicosanoid biosynthesis in female volunteers *Ann Nutr Metab* 47 1 31-6.

Altenburg J. D. and R. A. Siddiqui (2009) Omega-3 polyunsaturated fatty acids down-modulate CXCR4 expression and function in MDA-MB-231 breast cancer cells *Mol Cancer Res* 7 7 1013-20.

Bălăşoiu M., A. T. Bălăşoiu, A. E. Stepan, S. N. Dinescu, C. S. Avrămescu, D. Dumitrescu, D. Cernea and D. Alexandru (2014) Proatherogenic adipocytokines levels in metabolic syndrome *Rom J Morphol Embryol* 55 1 29-33.

Bassett J. K., G. Severi, A. M. Hodge, R. J. MacInnis, R. A. Gibson, J. L. Hopper, D. R. English and G. G. Giles (2013) Plasma phospholipid fatty acids, dietary fatty acids and prostate cancer risk *Int J Cancer* 133 8 1882-91.

Binkoski A. E., P. M. Kris-Etherton, T. A. Wilson, M. L. Mountain and R. J. Nicolosi (2005) Balance of unsaturated fatty acids is important to a cholesterol-lowering diet: comparison of mid-oleic sunflower oil and olive oil on cardiovascular disease risk factors *J Am Diet Assoc* 105 7 1080-6.

Boullart A. C., J. de Graaf and A. F. Stalenhoef (2012) Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease *Biochim Biophys Acta* 1821 5 867-75.

Breslow J. L. (2006) n-3 fatty acids and cardiovascular disease *Am J Clin Nutr* 83 6 Suppl 1477S-1482S.

Brossard N., M. Croset, C. Pachiardi, J. P. Riou, J. L. Tayot and M. Lagarde (1996) Retroconversion and metabolism of [13C]22:6n-3 in humans and rats after intake of a single dose of [13C]22:6n-3-triacylglycerols *Am J Clin Nutr* 64 4 577-86.

Burdge G. (2004) Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7 2 137-44.

Burdge G. (2006) Metabolism of alpha-linolenic acid in humans *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75 3 161-8.

Caesar R., M. Manieri, T. Kelder, M. Boekschoten, C. Evelo, M. Müller, T. Kooistra, S. Cinti, R. Kleemann and C. A. Drevon (2010) A combined transcriptomics and lipidomics analysis of subcutaneous, epididymal and mesenteric adipose tissue reveals marked functional differences *PLoS One* 5 7 e11525.

Calder P. C. (2002) Dietary modification of inflammation with lipids *Proc Nutr Soc* 61 3 345-58.

- Calder P. C.** (2006) n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases *Am J Clin Nutr* 83 6 Suppl 1505S-1519S.
- Calder P. C.** (2008) Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease' PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis *Proc Nutr Soc* 67 4 409-18.
- Calder P. C.** (2009) Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale *Biochimie* 91 6 791-5.
- Conquer J. A.** and **B. J. Holub** (1997) Dietary docosahexaenoic acid as a source of eicosapentaenoic acid in vegetarians and omnivores *Lipids* 32 3 341-5.
- Czernichow S.**, D. Thomas and E. Bruckert (2010) n-6 Fatty acids and cardiovascular health: a review of the evidence for dietary intake recommendations *Br J Nutr* 104 6 788-96.
- Dawczynski C.**, R. Schubert, G. Hein, A. Müller, T. Eidner, H. Vogelsang, S. Basu and G. Jahreis (2009) Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis *Br J Nutr* 101 10 1517-26.
- Dawczynski C.**, U. Hackermeier, M. Viehweger, R. Stange, M. Springer and G. Jahreis (2011) Incorporation of n-3 PUFA and γ -linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis--a randomized controlled human intervention trial *Lipids Health Dis* 10 130.
- Dawczynski C.**, K. A. Massey, C. Ness, M. Kiehntopf, S. Stepanow, M. Platzer, M. Grün, A. Nicolaou and G. Jahreis (2013) Randomized placebo-controlled intervention with n-3 LC-PUFA-supplemented yoghurt: effects on circulating eicosanoids and cardiovascular risk factors *Clin Nutr* 32 5 686-96.
- Dawczynski C.**, M. E. Kleber, W. März, G. Jahreis and S. Lorkowski (2015) Saturated fatty acids are not off the hook *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1590-3729 26626084.
- De Caterina R.** and P. Libby (1996) Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids *Lipids* 31 Suppl S57-63.
- Deckelbaum R. J.** (2010) n-6 and n-3 Fatty acids and atherosclerosis: ratios or amounts? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30 12 2325-6.
- Delgado-Lista J.**, P. Perez-Martinez, J. Lopez-Miranda and F. Perez-Jimenez (2012) Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review *Br J Nutr* 107 Suppl 2 S201-13.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.** (DGE; 2012). 12. Ernährungsbericht 2012 (Nutrition Report 2012) Bonn, ISBN 978-3-88749-232-8.

- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA).** Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal* 2012; 10(7):2815 [48 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2012.2815.
- Egert S.,** F. Kannenberg, V. Somoza, H. F. Erbersdobler and U. Wahrburg (2009) Dietary alpha-linolenic acid, EPA, and DHA have differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profiles in normolipidemic humans *J Nutr* 139 5 861-8.
- Ellulu M. S.,** H. Khaza'ai, I. Patimah, A. Rahmat and Y. Abed (2016) Effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial *Food Nutr Res* 60 29268.
- Emken E. A.,** R. O. Adlof and R. M. Gulley (1994) Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males *Biochim Biophys Acta* 1213 3 277-88.
- Erdemoglu N.,** S. Kusmenoglu, M. Vural (2004) Gamma-linolenic acid content and fatty acid composition of Boraginaceae seed oils *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, 106 (3), pp. 160–164.
- Geusens P.,** C. Wouters, J. Nijs, Y. Jiang and J. Dequeker (1994) Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month, double-blind, controlled study *Arthritis Rheum* 37 6 824-9.
- Gillingham L. G.,** J. A. Gustafson, S. Y. Han, D. S. Jassal and P. J. Jones (2011) High-oleic rapeseed (canola) and flaxseed oils modulate serum lipids and inflammatory biomarkers in hypercholesterolaemic subjects *Br J Nutr* 105 3 417-27.
- Gillingham L. G.,** S. V. Harding, T. C. Rideout, N. Yurkova, S. C. Cunnane, P. K. Eck and P. J. Jones (2013) Dietary oils and FADS1-FADS2 genetic variants modulate [13C]α-linolenic acid metabolism and plasma fatty acid composition *Am J Clin Nutr* 97 1 195-207.
- Goyens P. L.,** M. E. Spilker, P. L. Zock, M. B. Katan and R. P. Mensink (2006) Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio *Am J Clin Nutr* 84 1 44-53.
- Graham I.,** D. Atar, K. Borch-Johnsen, G. Boysen, G. Burell, R. Cifkova, J. Dallongeville, G. De Backer, S. Ebrahim, B. Gjelsvik, C. Herrmann-Lingen, A. Hoes, S. Humphries, M. Knapton, J. Perk, S. G. Priori, K. Pyorala, Z. Reiner, L. Ruilope, S. Sans-Menendez, W. Scholte op Reimer, P. Weissberg, D. Wood, J. Yarnell, J. L. Zamorano, E. Walma, T. Fitzgerald, M. T. Cooney, A. Dudina and E. S. o. C. E. C. f. P. G. (CPG) (2007) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *Eur Heart J* 28 19 2375-414.

- Harris W. S.** (2007) Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor *Pharmacol Res* 55 3 217-23.
- Harris W. S.**, M. Miller, A. P. Tighe, M. H. Davidson and E. J. Schaefer (2008) Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives *Atherosclerosis* 197 1 12-24.
- Harris W. S.** and C. Von Schacky (2004) The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 39 1 212-20.
- Harris W. S.** (1997) n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies *Am J Clin Nutr* 65 5 Suppl 1645S-1654S.
- Hellstrand S.**, U. Ericson, B. Gullberg, B. Hedblad, M. Orho-Melander and E. Sonestedt (2014) Genetic variation in FADS1 has little effect on the association between dietary PUFA intake and cardiovascular disease *J Nutr* 144 9 1356-63.
- Henderson B.**, E. R. Pettipher and G. A. Higgs (1987) Mediators of rheumatoid arthritis *Br Med Bull* 43 2 415-28.
- Hernández-Alonso P.**, J. Salas-Salvadó, M. Ruiz-Canela, D. Corella, R. Estruch, M. Fitó, F. Arós, E. Gómez-Gracia, M. Fiol, J. Lapetra, J. Basora, L. Serra-Majem, M. Muñoz, P. Buil-Cosiales, C. Saiz and M. Bulló (2015) High dietary protein intake is associated with an increased body weight and total death risk *Clin Nutr* 1532-1983 25886710.
- Hillis G. S.** and A. D. Flapan (1998) Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective *Heart* 79 5 429-31.
- Himmetoglu S.**, S. Teksoz, K. Zengin, T. Yesim, M. Taskin and Y. Dincer (2013) Serum levels of fetuin A and 8-hydroxydeoxyguanosine in morbidly obese subjects *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 121 8 505-8.
- Hodson L.**, C. M. Skeaff and W. A. Chisholm (2001) The effect of replacing dietary saturated fat with polyunsaturated or monounsaturated fat on plasma lipids in free-living young adults *Eur J Clin Nutr* 55 10 908-15.
- Hooper L.**, C. D. Summerbell, R. Thompson, D. Sills, F. G. Roberts, H. Moore and G. Davey Smith (2011) Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease *Cochrane Database Syst Rev* 7 CD002137.
- Hooper L.**, N. Martin, A. Abdelhamid and G. Davey Smith (2015) Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease *Cochrane Database Syst Rev* 6 CD011737.
- Hussain M. M.** (2000) A proposed model for the assembly of chylomicrons *Atherosclerosis* 148 1 1-15.
- Irshad M.** and R. Dubey (2005) Apolipoproteins and their role in different clinical conditions: an overview *Indian J Biochem Biophys* 42 2 73-80.

- Itariu B. K.**, M. Zeyda, E. E. Hochbrugger, A. Neuhofer, G. Prager, K. Schindler, A. Bohdjalian, D. Mascher, S. Vangala, M. Schranz, M. Krebs, M. G. Bischof and T. M. Stulnig (2012) Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial *Am J Clin Nutr* 96 5 1137-49.
- Ix J. H.**, M. G. Shlipak, V. M. Brandenburg, S. Ali, M. Ketteler and M. A. Whooley (2006) Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study *Circulation* 113 14 1760-7.
- James M. J.**, V. M. Ursin and L. G. Cleland (2003) Metabolism of stearidonic acid in human subjects: comparison with the metabolism of other n-3 fatty acids *Am J Clin Nutr* 77 5 1140-5.
- Jenkinson A. M.**, A. R. Collins, S. J. Duthie, K. W. Wahle and G. G. Duthie (1999) The effect of increased intakes of polyunsaturated fatty acids and vitamin E on DNA damage in human lymphocytes *FASEB J* 13 15 2138-42.
- Jung C. H.**, B. Y. Kim, C. H. Kim, S. K. Kang, S. H. Jung and J. O. Mok (2013) Associations of serum fetuin-A levels with insulin resistance and vascular complications in patients with type 2 diabetes *Diab Vasc Dis Res* 10 5 459-67.
- Kamstrup P. R.**, A. Tybjaerg-Hansen and B. G. Nordestgaard (2013) Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction *J Am Coll Cardiol* 61 11 1146-56.
- Katan M. B.**, J. P. Deslypere, A. P. van Birgelen, M. Penders and M. Zegwaard (1997) Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study *J Lipid Res* 38 10 2012-22.
- Kaul N.**, R. Kreml, J. A. Austria, M. N. Richard, A. L. Edel, E. Dibrov, S. Hirano, M. E. Zettler and G. N. Pierce (2008) A comparison of fish oil, flaxseed oil and hempseed oil supplementation on selected parameters of cardiovascular health in healthy volunteers *J Am Coll Nutr* 27 1 51-8.
- Kelley D. S.**, D. Siegel, M. Vemuri and B. E. Mackey (2007) Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men *Am J Clin Nutr* 86 2 324-33.
- Kelley D. S.**, P. C. Taylor, G. J. Nelson, P. C. Schmidt, A. Ferretti, K. L. Erickson, R. Yu, R. K. Chandra and B. E. Mackey (1999) Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men *Lipids* 34 4 317-24.
- Koenig W.**, M. Karakas, A. Zierer, C. Herder, J. Baumert, C. Meisinger and B. Thorand (2011) Oxidized LDL and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study *Clin Chem* 57 8 1196-200.

- Korbecki J.**, I. Baranowska-Bosiacka, I. Gutowska and D. Chlubek (2014) Cyclooxygenase pathways Acta Biochim Pol 61 4 639-49.
- Kremer M.**, D. A. Lawrence, W. Jubiz, R. DiGiacomo, R. Rynes, L. E. Bartholomew and M. Sherman (1990) Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects Arthritis Rheum 33 6 810-20.
- Kris-Etherton P. M.**, W. S. Harris, L. J. Appel and A. H. A. N. Committee (2002) Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease Circulation 106 21 2747-57.
- Kromhout D.**, E. J. Giltay, J. M. Geleijnse and A. O. T. Group (2010) n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction N Engl J Med 363 21 2015-26.
- Lavie C. J.**, R. V. Milani, M. R. Mehra and H. O. Ventura (2009) Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases J Am Coll Cardiol 54 7 585-94.
- Leaf A.** (2008) Historical overview of n-3 fatty acids and coronary heart disease Am J Clin Nutr 87 6 1978S-80S.
- Lemke S. L.**, J. L. Vicini, H. Su, D. A. Goldstein, M. A. Nemeth, E. S. Krul and W. S. Harris (2010) Dietary intake of stearidonic acid-enriched soybean oil increases the omega-3 index: randomized, double-blind clinical study of efficacy and safety Am J Clin Nutr 92 4 766-75.
- Levy B. D.**, C. B. Clish, B. Schmidt, K. Gronert and C. N. Serhan (2001) Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution Nat Immunol 2 7 612-9.
- Libby P.**, P. M. Ridker and G. K. Hansson (2011) Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis Nature 473 7347 317-25.
- Lichtenstein A. H.**, L. J. Appel, M. Brands, M. Carnethon, S. Daniels, H. A. Franch, B. Franklin, P. Kris-Etherton, W. S. Harris, B. Howard, N. Karanja, M. Lefevre, L. Rudel, F. Sacks, L. Van Horn, M. Winston, J. Wylie-Rosett and A. H. A. N. Committee (2006) Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee Circulation 114 1 82-96.
- Luc G.**, J. M. Bard, I. Juhan-Vague, J. Ferrieres, A. Evans, P. Amouyel, D. Arveiler, J. C. Fruchart, P. Ducimetiere and P. S. Group (2003) C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study Arterioscler Thromb Vasc Biol 23 7 1255-61.
- Madden J.**, J. J. Carrero, A. Brunner, N. Dastur, C. P. Shearman, P. C. Calder and R. F. Grimble (2008) Polymorphisms in the CD36 gene modulate the ability of fish oil supplements to lower fasting plasma triacyl glycerol and raise HDL cholesterol concentrations in healthy middle-aged men Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 78 6 327-35.

- Maehre H. K.**, I. J. Jensen, E. O. Elvevoll and K. E. Eilertsen (2015) ω -3 Fatty Acids and Cardiovascular Diseases: Effects, Mechanisms and Dietary Relevance *Int J Mol Sci* 16 9 22636-61.
- Maingrette F.** and **G. Renier** (2005) Linoleic acid increases lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in human aortic endothelial cells *Diabetes* 54 5 1506-13.
- Maki K. C.**, K. Yurko-Mauro, M. R. Dicklin, A. L. Schild and J. G. Geohas (2014) A new, microalgal DHA- and EPA-containing oil lowers triacylglycerols in adults with mild-to-moderate hypertriglyceridemia *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 91 4 141-8.
- Malerba G.**, L. Schaeffer, L. Xumerle, N. Klopp, E. Trabetti, M. Biscuola, U. Cavallari, R. Galavotti, N. Martinelli, P. Guarini, D. Girelli, O. Olivieri, R. Corrocher, J. Heinrich, P. F. Pignatti and T. Illig (2008) SNPs of the FADS gene cluster are associated with polyunsaturated fatty acids in a cohort of patients with cardiovascular disease *Lipids* 43 4 289-99.
- Mallat Z.**, A. Corbaz, A. Scoazec, S. Besnard, G. Lesèche, Y. Chvatchko and A. Tedgui (2001) Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability *Circulation* 104 14 1598-603.
- Manjer J.**, S. Carlsson, S. Elmståhl, B. Gullberg, L. Janzon, M. Lindström, I. Mattisson and G. Berglund (2001) The Malmö Diet and Cancer Study: representativity, cancer incidence and mortality in participants and non-participants *Eur J Cancer Prev* 10 6 489-99.
- Marion-Letellier R.**, G. Savoye and S. Ghosh (2015) Polyunsaturated fatty acids and inflammation *IUBMB Life Sep Polyunsaturated fatty acids and inflammation* 1521-6551 26397837.
- Marquardt A.**, H. Stöhr, K. White and B. H. Weber (2000) cDNA cloning, genomic structure, and chromosomal localization of three members of the human fatty acid desaturase family *Genomics* 66 2 175-83.
- Martinelli N.**, D. Girelli, G. Malerba, P. Guarini, T. Illig, E. Trabetti, M. Sandri, S. Friso, F. Pizzolo, L. Schaeffer, J. Heinrich, P. F. Pignatti, R. Corrocher and O. Olivieri (2008) FADS genotypes and desaturase activity estimated by the ratio of arachidonic acid to linoleic acid are associated with inflammation and coronary artery disease *Am J Clin Nutr* 88 4 941-9.
- Miller M.**, N. J. Stone, C. Ballantyne, V. Bittner, M. H. Criqui, H. N. Ginsberg, A. C. Goldberg, W. J. Howard, M. S. Jacobson, P. M. Kris-Etherton, T. A. Lennie, M. Levi, T. Mazzone, S. Pennathur, T. American Heart Association Clinical Lipidology, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, T. r. a. V. B. Council on Arteriosclerosis, C. o. C. Nursing and C. o. t. K. i. C. Disease (2011) Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association *Circulation* 123 20 2292-333.

- Mori K.**, M. Emoto, T. Araki, H. Yokoyama, M. Teramura, E. Lee, K. Motoyama, H. Koyama, T. Shoji, M. Inaba and Y. Nishizawa (2007) Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness Clin Endocrinol (Oxf) 66 2 246-50.
- Mori T. A.**, V. Burke, I. B. Puddey, G. F. Watts, D. N. O'Neal, J. D. Best and L. J. Beilin (2000) Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men Am J Clin Nutr 71 5 1085-94.
- Muller W. A.**, S. A. Weigl, X. Deng and D. M. Phillips (1993) PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes J Exp Med 178 2 449-60.
- Nestel P.**, H. Shige, S. Pomeroy, M. Cehun, M. Abbey and D. Raederstorff (2002) The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans Am J Clin Nutr 76 2 326-30.
- Ordovas J. M.** (2006) Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease Am J Clin Nutr 83 2 443S-446S.
- Ozyazgan S.**, K. Karaoglu, A. Kurt, A. Altinok, D. Konukoglu, Z. Osar Siva and G. Andican (2013) Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on serum fetuin-A levels in type 2 diabetic patients Minerva Med 104 3 287-93.
- Pearson T. A.**, S. N. Blair, S. R. Daniels, R. H. Eckel, J. M. Fair, S. P. Fortmann, B. A. Franklin, L. B. Goldstein, P. Greenland, S. M. Grundy, Y. Hong, N. H. Miller, R. M. Lauer, I. S. Ockene, R. L. Sacco, J. F. Sallis, S. C. Smith, N. J. Stone and K. A. Taubert (2002) AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee Circulation 106 3 388-91.
- Pieters D. J.** and R. P. Mensink (2015) Effects of stearidonic acid on serum triacylglycerol concentrations in overweight and obese subjects: a randomized controlled trial Eur J Clin Nutr 69 1 121-6.
- Pirillo A.** and A. L. Catapano (2015) Update on the management of severe hypertriglyceridemia--focus on free fatty acid forms of omega-3 Drug Des Devel Ther 9 2129-37.
- Plourde M.** and S. C. Cunnane (2007) Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements Appl Physiol Nutr Metab 32 4 619-34.
- Qu Q.**, W. Xuan and G. H. Fan (2015) Roles of resolvins in the resolution of acute inflammation Cell Biol Int 39 1 3-22.

- Ramsden C. E.**, J. R. Hibbeln, S. F. Majchrzak and J. M. Davis (2010) n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials *Br J Nutr* 104 11 1586-600.
- Rauch B.**, R. Schiele, S. Schneider, F. Diller, N. Victor, H. Gohlke, M. Gottwik, G. Steinbeck, U. Del Castillo, R. Sack, H. Worth, H. Katus, W. Spitzer, G. Sabin, J. Senges and O. S. Group (2010) OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction *Circulation* 122 21 2152-9.
- Reifen R.**, A. Karlinsky, A. H. Stark, Z. Berkovich and A. Nyska (2015) α -Linolenic acid (ALA) is an anti-inflammatory agent in inflammatory bowel disease *J Nutr Biochem*.
- Reissig D.**, F. Rassoul, J. Salvetter, O. Wagner and V. Richter (2003) Effect of fatty acids on expression of endothelial leukocyte adhesion molecules *Eur J Nutr* 42 4 224-7.
- Reynolds J. L.**, J. N. Skepper, R. McNair, T. Kasama, K. Gupta, P. L. Weissberg, W. Jahnke-Dechent and C. M. Shanahan (2005) Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification *J Am Soc Nephrol* 16 10 2920-30.
- Rioux V.** and P. Legrand (2007) Saturated fatty acids: simple molecular structures with complex cellular functions *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10 6 752-8.
- Roos M.**, M. von Eynatten, U. Heemann, D. Rothenbacher, H. Brenner and L. P. Breitling (2010) Serum fetuin-A, cardiovascular risk factors, and six-year follow-up outcome in patients with coronary heart disease *Am J Cardiol* 105 12 1666-72.
- Ross R.** (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease *N Engl J Med* 340 2 115-26.
- Russo G. L.** (2009) Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention *Biochem Pharmacol* 77 6 937-46.
- Rzehak P.**, J. Heinrich, N. Klopp, L. Schaeffer, S. Hoff, G. Wolfram, T. Illig and J. Linseisen (2009) Evidence for an association between genetic variants of the fatty acid desaturase 1 fatty acid desaturase 2 (FADS1 FADS2) gene cluster and the fatty acid composition of erythrocyte membranes *Br J Nutr* 101 1 20-6.
- Salem N.** and M. Eggersdorfer (2015) Is the world supply of omega-3 fatty acids adequate for optimal human nutrition? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 18 2 147-54.
- Schaeffer L.**, H. Gohlke, M. Müller, I. M. Heid, L. J. Palmer, I. Kompauer, H. Demmelmair, T. Illig, B. Koletzko and J. Heinrich (2006) Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids *Hum Mol Genet* 15 11 1745-56.

- Schuchardt J. P.** and **A. Hahn** (2013) Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 89 1 1-8.
- Serhan C. N.** (2010) Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? Am J Pathol 177 4 1576-91.
- Serhan C. N.**, J. Dalli, R. A. Colas, J. W. Winkler and N. Chiang (2015) Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome Biochim Biophys Acta 1851 4 397-413.
- Simopoulos A. P.** (2008) The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases Exp Biol Med (Maywood) 233 6 674-88.
- Skulas-Ray A. C.**, P. Alaupovic, P. M. Kris-Etherton and S. G. West (2015) Dose-response effects of marine omega-3 fatty acids on apolipoproteins, apolipoprotein-defined lipoprotein subclasses, and Lp-PLA2 in individuals with moderate hypertriglyceridemia J Clin Lipidol 9 3 360-7 2015.
- Skulas-Ray A. C.**, M. R. Flock, C. K. Richter, W. S. Harris, S. G. West and P. M. Kris-Etherton (2015) Red Blood Cell Docosapentaenoic Acid (DPA n-3) is Inversely Associated with Triglycerides and C-reactive Protein (CRP) in Healthy Adults and Dose-Dependently Increases Following n-3 Fatty Acid Supplementation Nutrients 7 8 6390-404.
- Sperling R. I.**, A. I. Benincaso, C. T. Knoell, J. K. Larkin, K. F. Austen and D. R. Robinson (1993) Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils J Clin Invest 91 2 651-60.
- Sprecher H.**, Q. Chen and F. Q. Yin (1999) Regulation of the biosynthesis of 22:5n-6 and 22:6n-3: a complex intracellular process Lipids 34 Suppl S153-6.
- Stalenhoef A. F.**, M. J. Malloy, J. P. Kane and R. J. Havel (1984) Metabolism of apolipoproteins B-48 and B-100 of triglyceride-rich lipoproteins in normal and lipoprotein lipase-deficient humans Proc Natl Acad Sci U S A 81 6 1839-43.
- Stenvinkel P.**, K. Wang, A. R. Qureshi, J. Axelsson, R. Pecoits-Filho, P. Gao, P. Barany, B. Lindholm, T. Jogestrand, O. Heimbürger, C. Holmes, M. Schalling and L. Nordfors (2005) Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin Kidney Int 67 6 2383-92.
- Strobel C.**, G. Jahreis and K. Kuhnt (2012) Survey of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in fish and fish products Lipids Health Dis 11 144.
- Surette M. E.** (2008) The science behind dietary omega-3 fatty acids CMAJ 178 2 177-80.

- Surette M. E.**, M. Edens, F. H. Chilton and K. M. Trampusch (2004) Dietary echium oil increases plasma and neutrophil long-chain (n-3) fatty acids and lowers serum triacylglycerols in hypertriglyceridemic humans *J Nutr* 134 6 1406-11.
- Tanigai T.**, S. Ueki, J. Kihara, R. Kamada, Y. Yamauchi, A. Sokal, M. Takeda, W. Ito, H. Kayaba, T. Adachi, K. Ohta and J. Chihara (2012) Docosahexaenoic acid exerts anti-inflammatory action on human eosinophils through peroxisome proliferator-activated receptor-independent mechanisms *Int Arch Allergy Immunol* 158 4 375-86.
- Triffitt J. T.**, U. Gebauer, B. A. Ashton, M. E. Owen and J. J. Reynolds (1976) Origin of plasma alpha2HS-glycoprotein and its accumulation in bone *Nature* 262 5565 226-7.
- Trøseid M.**, H. Arnesen, E. M. Hjerkin and I. Seljeflot (2009) Serum levels of interleukin-18 are reduced by diet and n-3 fatty acid intervention in elderly high-risk men *Metabolism* 58 11 1543-9.
- Ugwu C. U.**, H. Aoyagi and H. Uchiyama (2008) Photobioreactors for mass cultivation of algae *Biore-sour Technol* 99 10 4021-8.
- Vafeiadou K.**, M. Weech, H. Altowaijri, S. Todd, P. Yaqoob, K. G. Jackson and J. A. Lovegrove (2015) Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study *Am J Clin Nutr* 102 1 40-8.
- Volker D. H.**, P. E. Fitzgerald and M. L. Garg (2000) The eicosapentaenoic to docosahexaenoic acid ratio of diets affects the pathogenesis of arthritis in Lew/SSN rats *J Nutr* 130 3 559-65.
- Volker D.**, P. Fitzgerald, G. Major and M. Garg (2000) Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis *J Rheumatol* 27 10 2343-6.
- von Schacky C.** (2006) A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels *Vasc Health Risk Manag* 2 3 251-62.
- Voss A.**, M. Reinhart, S. Sankarappa and H. Sprecher (1991) The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase *J Biol Chem* 266 30 19995-20000.
- Wallace J. M.**, A. J. McCabe, P. J. Robson, M. K. Keogh, C. A. Murray, P. M. Kelly, G. Márquez-Ruiz, H. McGlynn, W. S. Gilmore and J. J. Strain (2000) Bioavailability of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in foods enriched with microencapsulated fish oil *Ann Nutr Metab* 44 4 157-62.
- Wallert M.**, L. Schmölz, F. Galli, M. Birringer and S. Lorkowski (2014) Regulatory metabolites of vitamin E and their putative relevance for atherogenesis *Redox Biol* 2 495-503.
- Wang C.**, W. S. Harris, M. Chung, A. H. Lichtenstein, E. M. Balk, B. Kupelnick, H. S. Jordan and J. Lau (2006) n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardio-

vascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review *Am J Clin Nutr* 84 1 5-17.

Warensjö E., J. H. Jansson, L. Berglund, K. Boman, B. Åhrén, L. Weinehall, B. Lindahl, G. Hallmans and B. Vessby (2004) Estimated intake of milk fat is negatively associated with cardiovascular risk factors and does not increase the risk of a first acute myocardial infarction. A prospective case-control study *Br J Nutr* 91 4 635-42.

Warensjö E., J. H. Jansson, T. Cederholm, K. Boman, M. Eliasson, G. Hallmans, I. Johansson and P. Sjögren (2010) Biomarkers of milk fat and the risk of myocardial infarction in men and women: a prospective, matched case-control study *Am J Clin Nutr* 92 1 194-202.

Wei M. Y. and T. A. Jacobson (2011) Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis *Curr Atheroscler Rep* 13 6 474-83.

Weldon S. M., A. C. Mullen, C. E. Loscher, L. A. Hurley and H. M. Roche (2007) Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid *J Nutr Biochem* 18 4 250-8.

Whelan J., J. Gouffon and Y. Zhao (2012) Effects of dietary stearidonic acid on biomarkers of lipid metabolism *J Nutr* 142 3 630S-634S.

Woodman R. J., T. A. Mori, V. Burke, I. B. Puddey, G. F. Watts and L. J. Beilin (2002) Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension *Am J Clin Nutr* 76 5 1007-15.

World Health Organisation (WHO) (2007) Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Yamada H., M. Yoshida, Y. Nakano, T. Suganami, N. Satoh, T. Mita, K. Azuma, M. Itoh, Y. Yamamoto, Y. Kamei, M. Horie, H. Watada and Y. Ogawa (2008) In vivo and in vitro inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial adhesion molecules by eicosapentaenoic acid *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28 12 2173-9.

Yep Y. L., D. Li, N. J. Mann, O. Bode and A. J. Sinclair (2002) Bread enriched with microencapsulated tuna oil increases plasma docosahexaenoic acid and total omega-3 fatty acids in humans *Asia Pac J Clin Nutr* 11 4 285-91.

Yokoyama M., H. Origasa, M. Matsuzaki, Y. Matsuzawa, Y. Saito, Y. Ishikawa, S. Oikawa, J. Sasaki, H. Hishida, H. Itakura, T. Kita, A. Kitabatake, N. Nakaya, T. Sakata, K. Shimada, K. Shirato and J. E. I. i. s. J. Investigators (2007) Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis *Lancet* 369 9567 1090-8.

Young S. G., B. S. Davies, L. G. Fong, P. Gin, M. M. Weinstein, A. Bensadoun and A. P. Beigneux (2007) GPIHBP1: an endothelial cell molecule important for the lipolytic processing of chylomicrons *Curr Opin Lipidol* 18 4 389-96.

Zani I. A., S. L. Stephen, N. A. Mughal, D. Russell, S. Homer-Vanniasinkam, S. B. Wheatcroft and S. Ponnambalam (2015) Scavenger receptor structure and function in health and disease *Cells* 4 2 178-201.

Zhao Y., S. Joshi-Barve, S. Barve and L. H. Chen (2004) Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation *J Am Coll Nutr* 23 1 71-8.

10 Anhang

Tabelle A-1: Äußere Phase der O₁/W/O₂-Emulsion für das Studienlebensmittel Filinchenwaffel mit Schokofüllung (% FAME).

Fettsäuren	Kokosfett (n = 2)			Palmkernfett (n = 2)			Kakaobutter (n = 2)		
C12:0	52,27	±	0,22	0,17	±	0,01	0,00	±	0,00
C14:0	18,80	±	0,18	0,88	±	0,01	0,05	±	0,00
C16:0	8,67	±	0,15	46,04	±	0,11	20,97	±	1,89
C18:0	2,23	±	0,08	3,71	±	0,01	57,32	±	3,49
C18:1c9	6,58	±	0,16	38,83	±	0,09	18,25	±	1,50
C18:2c9,c12	1,53	±	0,05	8,58	±	0,03	1,27	±	0,10
C18:3 n-3	0,04	±	0,00	0,07	±	0,00	0,08	±	0,01

Tabelle A-2: Studien-Brötchenrezeptur

Backmischung	1280 g
Einfachemulsion	60 g
Hefe	40 g
Wasser	750 g

Tabelle A-3: Kalorimetrische Bestimmung der einzelnen Studienlebensmittel.

		MW	±	SD
kcal/100 g FM	LA-Gruppe	297,48	±	1,50
Brötchen	ALA-Gruppe	303,45	±	1,01
	SDA-Gruppe	311,96	±	3,65
	DHA-Gruppe	301,14	±	1,99
kcal/60 g FM	LA-Gruppe	136,32	±	0,59
Wurst	ALA-Gruppe	123,80	±	0,29
	SDA-Gruppe	123,16	±	0,14
	DHA-Gruppe	103,25	±	0,40
kcal/20 g TS	LA-Gruppe	108,30	±	0,42
Milchpulver	ALA-Gruppe	107,20	±	0,00
	SDA-Gruppe	108,50	±	0,14
	DHA-Gruppe	94,20	±	0,85
kcal/35 g FM	LA-Gruppe	198,62	±	1,14
Filinchen	ALA-Gruppe	203,37	±	2,03
	SDA-Gruppe	198,84	±	0,46
	DHA-Gruppe	199,11	±	1,14

Tabelle A-4: Verteilung der SNP auf das Probandenkollektiv.

SNP ID	LA Gruppe n = 46	ALA Gruppe n = 15	SDA Gruppe n = 15	DHA Gruppe n = 16
rs174561 / FADS1	AA/29	AA/6	AA/10	AA/13
	GA/13	GA/7	GA/3	GA/3
	GG/4	GG/2	GG/2	GG/0
rs174556 / FADS1	AA/29	AA/6	AA/10	AA/13
	GA/13	GA/7	GA/3	GA/3
	GG/4	GG/2	GG/2	GG/0
rs174548 / FADS1	AA/29	AA/6	AA/10	AA/13
	GA/13	GA/7	GA/3	GA/3
	GG/4	GG/2	GG/2	GG/0
rs174579 / FADS2	CC/33	CC/9	CC/12	CC/12
	CT/13	CT/6	CT/3	CT/4
rs968567 / FADS2	CC/34	CC/7	CC/13	CC/14
	TC/12	TC/8	TC/2	TC/2
rs498793 / FADS2	CC/15	CC/4	CC/6	CC/5
	TC/23	TC/10	TC/6	TC/7
	TT/8	TT/1	TT/3	TT/4
rs174570 / FADS2	CC/36	CC/11	CC/12	CC/13
	CT/18	CT/4	CT/2	CT/3
	TT/1	TT/0	TT/1	TT/0
rs174602 / FADS2	CC/1	CC/0	CC/1	CC/0
	TC/12	TC/4	TC/3	TC/5
	TT/33	TT/11	TT/11	TT/11
rs174578 / FADS2	AA/5	AA/2	AA/3	AA/0
	TA/15	TA/7	TA/3	TA/5
	TT/26	TT/6	TT/9	TT/11
rs174574 / FADS2	AA/5	AA/2	AA/3	AA/0
	CA/15	CA/7	CA/3	CA/5
	CC/26	CC/6	CC/9	CC/11
rs174576 / FADS2	AA/5	AA/2	AA/3	AA/0
	CA/15	CA/7	CA/3	CA/5
	CC/26	CC/6	CC/9	CC/11
rs2727271 / FADS2	AA/36	AA/11	AA/10	AA/15
	AT/9	AT/3	AT/5	AT/1
	TT/1	TT/1	TT/0	TT/0
rs526126 / FADS2	CC/36	CC/11	CC/13	CC/12
	GC/9	GC/4	GC/1	GC/4
	GG/1	GG/0	GG/1	GG/0
rs174575 / FADS2	CC/30	CC/8	CC/10	CC/12
	GC/15	GC/7	GC/4	GC/4
	GG/1	GG/0	GG/1	GG/0

SNP ID	LA Gruppe n = 46	ALA Gruppe n = 15	SDA Gruppe n = 15	DHA Gruppe n = 16
rs3834458 / FADS2	TT/26	TT/6	TT/9	TT/11
	T.DEL_T.DEL /16	T.DEL_T.DEL/7 DEL_DEL/2	T.DEL_T.DEL/4 DEL_DEL/2	T.DEL_T.DEL/5 DEL_DEL/0
	DEL_DEL/4			
rs174448 / FADS3	TT/17	TT/3	TT/7	TT/7
	TC/25	TC/12	TC/6	TC/7
	CC/4	CC/0	CC/2	CC/2
rs174455 / FADS3	TT/15	TT/2	TT/7	TT/6
	TC/26	TC/13	TC/6	TC/7
	CC/5	CC/0	CC/2	CC/3
rs174449 / FADS3	TT/17	TT/3	TT/7	TT/7
	CT/25	CT/12	CT/6	CT/7
	CC/4	CC/0	CC/2	CC/2

SNP, Einzelstrangpolymorphismus; FADS, Fettsäurendesaturase; LA, Linolsäure; ALA, α -Linolensäure; SDA, Stearidonsäure; DHA, Docosahe-
xaensäure.

Tabelle A-5: *P*-Werte der Einfaktoriellen Anova der LA-Gruppe.

LA-Gruppe	FADS 1		FADS 2					FADS 3					
	rs174561	rs174579	rs968567	rs498793	rs174570	rs174602	rs174578	rs2727271	rs526126	rs174575	rs3834458	rs174448	rs174455
	rs174556					rs174574					rs174449		
	rs174548					rs174576							
Δ-LA	0,472	0,162	0,405	0,792	0,568	0,543	0,476	0,662	0,633	0,503	0,490	0,660	0,406
Δ-GLA	0,383	0,163	0,706	0,274	0,162	0,427	0,117	0,277	0,427	0,264	0,159	0,233	0,251
Δ-ALA	0,760	0,844	0,535	0,522	0,332	0,764	0,770	0,587	0,806	0,419	0,625	0,834	0,837
Δ-DGLA	0,563	0,981	0,788	0,631	0,845	0,601	0,503	0,769	0,606	0,708	0,759	0,500	0,966
Δ-AA	0,590	0,873	0,521	0,544	0,778	0,758	0,608	0,539	0,915	0,698	0,586	0,856	0,894
Δ-ETA	0,005	0,434	0,099	0,998	0,183	0,092	0,008	0,068	0,446	0,000	0,004	0,096	0,605
Δ-EPA	0,442	0,498	0,477	0,673	0,877	0,452	0,318	0,458	0,502	0,366	0,385	0,295	0,664
Δ-22:2 <i>n</i> -6	0,513	0,391	0,639	0,183	0,478	0,864	0,336	0,371	0,585	0,599	0,338	0,576	0,619
Δ-22:4 <i>n</i> -6	0,743	0,840	0,897	0,674	0,916	0,915	0,692	0,775	0,906	0,768	0,739	0,252	0,787
Δ-22:5 <i>n</i> -6	0,727	0,200	0,788	0,784	0,231	0,035	0,189	0,984	0,177	0,525	0,219	0,104	0,198
Δ-22:3 <i>n</i> -3	0,251	0,173	0,265	0,450	0,619	0,918	0,170	0,488	0,763	0,305	0,169	0,604	0,594
Δ-DPA	1,000	0,946	0,895	0,943	0,987	0,793	0,984	0,859	0,964	0,991	0,997	0,477	0,731
Δ-DHA	0,726	0,717	0,600	0,637	0,659	0,319	0,455	0,802	0,714	0,835	0,603	0,291	0,214
Δ-SFA	0,587	0,376	0,370	0,719	0,757	0,765	0,462	0,783	0,809	0,525	0,454	0,792	0,752
Δ-MUFA	0,924	0,857	0,774	0,281	0,984	0,999	0,961	0,987	0,995	0,961	0,956	0,687	0,773
Δ-PUFA	0,824	0,618	0,724	0,627	0,801	0,744	0,781	0,778	0,851	0,873	0,775	0,522	0,625
Δ- <i>n</i> -3	0,739	0,973	0,580	0,751	0,949	0,762	0,657	0,729	0,765	0,723	0,788	0,311	0,446
Δ- <i>n</i> -6	0,558	0,521	0,511	0,601	0,739	0,674	0,533	0,595	0,813	0,652	0,539	0,667	0,734
Δ- <i>n</i> -6/ <i>n</i> -3	0,072	0,420	0,086	0,832	0,892	0,446	0,073	0,173	0,595	0,115	0,111	0,923	0,976
Δ- <i>n</i> -3 LC-PUFA	0,764	0,950	0,629	0,719	0,904	0,704	0,647	0,753	0,811	0,806	0,781	0,384	0,423
Δ-LA/ALA	0,928	0,639	0,891	0,836	0,505	0,617	0,718	0,569	0,696	0,696	0,740	0,458	0,550
Δ- <i>n</i> -3-index	0,786	0,671	0,767	0,263	0,706	0,237	0,456	0,829	0,668	0,804	0,635	0,637	0,585
Δ-AA/EPA	0,209	0,613	0,133	0,758	0,752	0,253	0,144	0,179	0,428	0,116	0,211	0,865	0,942
Δ-AA/DHA	0,095	0,877	0,105	0,691	0,972	0,729	0,107	0,101	0,729	0,211	0,146	0,753	0,480

Anhang

LA-Gruppe	FADS 1		FADS 2				FADS 3						
	rs174561	rs174579	rs968567	rs498793	rs174570	rs174602	rs174578	rs2727271	rs526126	rs174575	rs3834458	rs174448	rs174455
	rs174556					rs174574					rs174449		
	rs174548					rs174576							
Δ-AA/EPA+DHA	0,058	0,707	0,086	0,811	0,894	0,558	0,055	0,057	0,609	0,114	0,086	0,783	0,577
Δ-SFA/PUFA	0,495	0,335	0,268	0,634	0,668	0,840	0,387	0,617	0,834	0,397	0,369	0,919	0,838
Δ-TAG	0,770	0,415	0,588	0,145	0,975	0,606	0,714	0,924	0,561	0,758	0,816	0,440	0,961
Δ-TC	0,686	0,994	0,946	0,321	0,402	0,206	0,374	0,203	0,245	0,615	0,557	0,511	0,643
Δ-LDL	0,447	0,750	0,937	0,356	0,157	0,162	0,162	0,065	0,112	0,567	0,282	0,376	0,505
Δ-HDL	0,883	0,609	0,579	0,229	0,455	0,046	0,670	0,825	0,039	0,947	0,888	0,670	0,862
Δ-LDL/HDL	0,137	0,663	0,646	0,856	0,009	0,844	0,065	0,022	0,544	0,596	0,061	0,169	0,645
Δ-Lp(a)	0,416	0,888	0,889	0,089	0,934	0,813	0,520	0,999	0,825	0,994	0,416	0,621	0,565
Δ-hs-CRP	0,973	0,662	0,836	0,367	0,556	0,513	0,742	0,591	0,529	0,953	0,770	0,599	0,672
Δ-oxLDL	0,251	0,960	0,980	0,358	0,602	0,739	0,543	0,561	0,783	0,868	0,323	0,408	0,227
Δ-FetA	0,590	0,491	0,294	0,019	0,240	0,924	0,609	0,654	0,959	0,605	0,608	0,478	0,702

LA, Linolsäure; GLA, γ-Linolensäure; ALA, α-Linolensäure; DGLA, Dihomo-γ-Linolensäure; AA, Arachidonsäure; ETA, Eicosatetraensäure; EPA, Eicosapentaensäure; DPA, Docosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure; SFA, gesättigte Fettsäuren; MUFA, einfach-ungesättigte Fettsäuren; PUFA, mehrfach-ungesättigte Fettsäuren; LC-PUFA, langkettige mehrfach-ungesättigte Fettsäuren; TAG, Triglyceride; TC, Gesamt-Cholesterol; LDL, low-density Lipoprotein; HDL, high-density Lipoprotein; Lp(a), Lipoprotein a; hs-CRP, high-sensitive-C-reaktives Protein; oxLDL, oxidiertes LDL; FetA, Fetuin A

Tabelle A-6: *P*-Werte der Einfaktoriellen Anova der ALA-Gruppe.

ALA-Gruppe	FADS 1	FADS 2										FADS 3		
	rs174561	rs174579	rs968567	rs498793	rs174570	rs174602	rs174578	rs2727271	rs526126	rs174575	rs3834458	rs174448	rs174455	
	rs174556					rs174574					rs174449			
	rs174548	rs174576												
Δ-LA	0,589	0,910	0,890	0,995	0,287	0,280	0,589	0,561	0,633	0,819	0,589	0,636	0,836	
Δ-GLA	0,901	0,086	0,176	0,610	0,274	0,009	0,901	0,562	0,182	0,150	0,901	0,304	0,635	
Δ-ALA	0,910	0,487	0,858	0,697	0,986	0,443	0,910	0,348	0,163	0,972	0,910	0,680	0,212	
Δ-DGLA	0,912	0,999	0,369	0,763	0,968	0,429	0,912	0,488	0,639	0,599	0,912	0,956	0,950	
Δ-AA	0,505	0,416	0,813	0,155	0,737	0,513	0,505	0,932	0,064	0,420	0,505	0,843	0,515	
Δ-ETA	0,174	0,442	0,103	0,729	0,344	0,463	0,174	0,293	0,255	0,117	0,174	0,407	0,957	
Δ-EPA	0,797	0,917	0,794	0,850	0,253	0,999	0,797	0,478	0,057	0,953	0,797	0,881	0,144	
Δ-22:2 <i>n</i> -6	0,456	0,127	0,545	0,129	0,438	0,516	0,456	0,323	0,202	0,479	0,456	0,569	0,328	
Δ-22:4 <i>n</i> -6	0,811	0,588	0,225	0,441	0,297	0,472	0,811	0,255	0,096	0,386	0,811	0,975	0,404	
Δ-22:5 <i>n</i> -6	0,947	0,312	0,335	0,786	0,145	0,984	0,947	0,184	0,127	0,242	0,947	0,653	0,489	
Δ-22:3 <i>n</i> -3	0,951	0,679	0,352	0,490	0,785	0,463	0,951	0,932	0,201	0,641	0,951	0,282	0,093	
Δ-DPA	0,218	0,344	0,456	0,899	0,203	0,565	0,218	0,437	0,127	0,283	0,218	0,442	0,336	
Δ-DHA	0,303	0,345	0,757	0,636	0,319	0,650	0,303	0,314	0,177	0,527	0,303	0,264	0,795	
Δ-SFA	0,530	0,590	0,351	0,033	0,864	0,908	0,530	0,970	0,293	0,567	0,530	0,281	0,957	
Δ-MUFA	0,893	0,522	0,717	0,555	0,963	0,047	0,893	0,998	0,766	0,535	0,893	0,661	0,558	
Δ-PUFA	0,369	0,239	0,535	0,054	0,892	0,093	0,369	0,980	0,154	0,231	0,369	0,114	0,626	
Δ- <i>n</i> -3	0,342	0,605	0,726	0,808	0,086	0,607	0,342	0,112	0,616	0,709	0,342	0,210	0,141	
Δ- <i>n</i> -6	0,785	0,474	0,734	0,102	0,187	0,233	0,785	0,252	0,086	0,389	0,785	0,548	0,595	
Δ- <i>n</i> -6/ <i>n</i> -3	0,641	0,940	0,950	0,947	0,072	0,637	0,641	0,088	0,300	0,832	0,641	0,319	0,064	
Δ- <i>n</i> -3 LC-PUFA	0,173	0,340	0,740	0,836	0,122	0,614	0,173	0,142	0,914	0,457	0,173	0,250	0,349	
Δ-LA/ALA	0,710	0,960	0,505	0,409	0,929	0,283	0,710	0,524	0,286	0,633	0,710	0,606	0,492	
Δ- <i>n</i> -3-index	0,212	0,379	0,847	0,733	0,136	0,656	0,212	0,123	0,591	0,552	0,212	0,245	0,392	
Δ-AA/EPA	0,728	0,742	0,981	0,713	0,109	0,818	0,728	0,216	0,163	0,760	0,728	0,956	0,237	
Δ-AA/DHA	0,739	0,931	0,959	0,877	0,222	0,613	0,739	0,092	0,831	0,697	0,739	0,257	0,286	

Anhang

ALA-Gruppe	FADS 1	FADS 2		FADS 3										
	rs174561	rs174579	rs968567	rs498793	rs174570	rs174602	rs174578	rs2727271	rs526126	rs174575	rs3834458	rs174448	rs174455	
	rs174556		rs174574										rs174449	
	rs174548		rs174576											
Δ-AA/EPA+DHA	0,812	0,984	0,992	0,992	0,154	0,560	0,812	0,093	0,300	0,701	0,812	0,270	0,079	
Δ-SFA/PUFA	0,355	0,346	0,389	0,021	0,840	0,377	0,355	0,958	0,172	0,327	0,355	0,137	0,833	
Δ-TAG	0,219	0,013	0,130	0,606	0,844	0,517	0,219	0,792	0,410	0,037	0,219	0,143	0,367	
Δ-TC	0,421	0,041	0,098	0,742	0,753	0,302	0,421	0,861	0,274	0,030	0,421	0,193	0,984	
Δ-LDL	0,652	0,131	0,192	0,678	0,646	0,203	0,652	0,683	0,217	0,079	0,652	0,251	0,937	
Δ-HDL	0,678	0,240	0,491	0,676	0,751	0,617	0,678	0,856	0,383	0,191	0,678	0,802	0,679	
Δ-LDL/HDL	0,578	0,616	0,369	0,287	0,803	0,477	0,578	0,815	0,876	0,410	0,578	0,410	0,927	
Δ-Lp(a)	0,497	0,302	0,311	0,006	0,071	0,541	0,497	0,161	0,552	0,356	0,497	0,536	0,812	
Δ-hs-CRP	0,511	0,487	0,340	0,806	0,517	0,094	0,511	0,816	0,643	0,423	0,511	0,628	0,706	
Δ-oxLDL	0,531	0,843	0,641	0,604	0,620	0,412	0,531	0,140	0,813	0,612	0,531	0,177	0,748	
Δ-FetA	0,667	0,445	0,744	0,586	0,273	0,146	0,667	0,117	0,698	0,800	0,667	0,272	0,244	

LA, Linolsäure; GLA, γ-Linolensäure; ALA, α-Linolensäure; DGLA, Dihomo-γ-Linolensäure; AA, Arachidonsäure; ETA, Eicosatetraensäure; EPA, Eicosapentaensäure; DPA, Docosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure; SFA, gesättigte Fettsäuren; MUFA, einfach-ungesättigte Fettsäuren; PUFA, mehrfach-ungesättigte Fettsäuren; LC-PUFA, langkettige mehrfach-ungesättigte Fettsäuren; TAG, Triglyceride; TC, Gesamt-Cholesterol; LDL, low-density Lipoprotein; HDL, high-density Lipoprotein; Lp(a), Lipoprotein a; hs-CRP, high-sensitive-C-reaktives Protein; oxLDL, oxidiertes LDL; FetA, Fetuin A

Tabelle A-7: *P*-Werte der Einfaktoriellen Anova der SDA-Gruppe.

SDA-Gruppe	FADS 1	FADS 2		FADS 3										
	rs174561	rs174579	rs968567	rs498793	rs174570	rs174602	rs174578	rs2727271	rs526126	rs174575	rs3834458	rs174448	rs174455	
	rs174556				rs174574						rs174449			
	rs174548				rs174576									
Δ-LA	0,342	0,595	0,196	0,323	0,901	0,758	0,461	0,602	0,538	0,363	0,353	0,981	0,981	
Δ-GLA	0,092	0,563	0,372	0,104	0,063	0,010	0,079	0,019	0,686	0,352	0,097	0,100	0,100	
Δ-ALA	0,330	0,965	0,265	0,246	0,497	0,143	0,239	0,144	0,669	0,763	0,465	0,325	0,325	
Δ-DGLA	0,013	0,920	0,105	0,092	0,654	0,078	0,222	0,074	0,045	0,091	0,044	0,381	0,381	
Δ-AA	0,723	0,564	0,095	0,533	0,967	0,788	0,915	0,805	0,610	0,615	0,747	0,851	0,851	
Δ-ETA	0,988	0,903	0,229	0,054	0,787	0,486	0,965	0,402	0,873	0,673	0,973	0,781	0,781	
Δ-EPA	0,020	0,437	0,819	0,148	0,025	0,012	0,051	0,008	0,595	0,256	0,017	0,142	0,142	
Δ-22:2 <i>n</i> -6	0,459	0,205	0,309	0,516	0,820	0,833	0,413	0,497	0,969	0,435	0,430	0,387	0,387	
Δ-22:4 <i>n</i> -6	0,009	0,067	0,813	0,196	0,000	0,081	0,095	0,146	0,948	0,331	0,009	0,036	0,036	
Δ-22:5 <i>n</i> -6	0,089	0,124	0,928	0,554	0,000	0,414	0,495	0,688	0,601	0,768	0,072	0,223	0,223	
Δ-22:3 <i>n</i> -3	0,709	0,617	0,801	0,660	0,755	0,880	0,656	0,405	0,967	0,831	0,660	0,530	0,530	
Δ-DPA	0,226	0,576	0,385	0,762	0,298	0,208	0,073	0,029	0,062	0,135	0,135	0,536	0,536	
Δ-DHA	0,001	0,249	0,285	0,428	0,013	0,088	0,064	0,110	0,246	0,195	0,001	0,343	0,343	
Δ-SFA	0,332	0,511	0,469	0,365	0,430	0,829	0,621	0,820	0,719	0,803	0,279	0,805	0,805	
Δ-MUFA	0,016	0,396	0,399	0,652	0,087	0,252	0,152	0,148	0,354	0,329	0,017	0,508	0,508	
Δ-PUFA	0,360	0,782	0,893	0,295	0,593	0,230	0,377	0,078	0,700	0,481	0,324	0,641	0,641	
Δ- <i>n</i> -3	0,002	0,428	0,755	0,370	0,022	0,031	0,024	0,019	0,295	0,186	0,002	0,191	0,191	
Δ- <i>n</i> -6	0,061	0,464	0,848	0,996	0,134	0,633	0,164	0,498	0,702	0,699	0,069	0,287	0,287	
Δ- <i>n</i> -6/ <i>n</i> -3	0,000	0,292	0,438	0,644	0,023	0,107	0,008	0,066	0,172	0,132	0,000	0,179	0,179	
Δ- <i>n</i> -3 LC-PUFA	0,001	0,293	0,470	0,389	0,025	0,043	0,022	0,021	0,255	0,134	0,001	0,215	0,215	
Δ-LA/ALA	0,342	0,448	0,840	0,733	0,338	0,933	0,345	0,478	0,970	0,902	0,492	0,422	0,422	
Δ- <i>n</i> -3-index	0,000	0,273	0,526	0,270	0,007	0,030	0,032	0,033	0,327	0,176	0,000	0,204	0,204	
Δ-AA/EPA	0,034	0,077	0,989	0,083	0,002	0,093	0,087	0,184	0,946	0,241	0,036	0,057	0,057	
Δ-AA/DHA	0,000	0,595	0,218	0,377	0,119	0,022	0,050	0,042	0,054	0,041	0,000	0,412	0,412	

Anhang

SDA-Gruppe	FADS 1		FADS 2				FADS 3						
	rs174561	rs174579	rs968567	rs498793	rs174570	rs174602	rs174578	rs2727271	rs526126	rs174575	rs3834458	rs174448	rs174455
	rs174556		rs174574				rs174449						
	rs174548		rs174576										
Δ-AA/EPA+DHA	0,000	0,444	0,473	0,211	0,040	0,003	0,013	0,006	0,131	0,049	0,000	0,218	0,218
Δ-SFA/PUFA	0,796	0,928	0,819	0,282	0,887	0,542	0,701	0,245	0,868	0,750	0,664	0,764	0,764
Δ-TAG	0,711	0,022	0,934	0,633	0,576	0,574	0,597	0,785	0,248	0,047	0,401	0,289	0,289
Δ-TC	0,751	0,018	0,790	0,901	0,370	0,445	0,528	0,532	0,175	0,019	0,373	0,176	0,176
Δ-LDL	0,940	0,038	0,586	0,864	0,432	0,498	0,784	0,739	0,163	0,041	0,645	0,199	0,199
Δ-HDL	0,910	0,310	0,452	0,914	0,590	0,552	0,788	0,446	0,528	0,191	0,740	0,176	0,176
Δ-LDL/HDL	0,347	0,410	0,458	0,454	0,736	0,518	0,302	0,833	0,491	0,739	0,811	0,026	0,026
Δ-Lp(a)	0,341	0,234	0,250	0,345	0,783	0,659	0,266	0,284	0,837	0,341	0,272	0,757	0,757
Δ-hs-CRP	0,173	0,043	0,007	0,505	0,950	0,943	0,172	0,655	0,984	0,267	0,288	0,450	0,450
Δ-oxLDL	0,959	0,249	0,907	0,937	0,627	0,127	0,630	0,468	0,133	0,451	0,600	0,179	0,179
Δ-FetA	0,727	0,567	0,880	0,204	0,775	0,573	0,964	0,923	0,552	0,665	0,583	0,966	0,966

LA, Linolsäure; GLA, γ-Linolensäure; ALA, α-Linolensäure; DGLA, Dihomo-γ-Linolensäure; AA, Arachidonsäure; ETA, Eicosatetraensäure; EPA, Eicosapentaensäure; DPA, Docosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure; SFA, gesättigte Fettsäuren; MUFA, einfach-ungesättigte Fettsäuren; PUFA, mehrfach-ungesättigte Fettsäuren; LC-PUFA, langkettige mehrfach-ungesättigte Fettsäuren; TAG, Triglyceride; TC, Gesamt-Cholesterol; LDL, low-density Lipoprotein; HDL, high-density Lipoprotein; Lp(a), Lipoprotein a; hs-CRP, high-sensitive-C-reaktives Protein; oxLDL, oxidiertes LDL; FetA, Fetuin A

Tabelle A-8: *P*-Werte der Einfaktoriellen Anova der DHA-Gruppe.

DHA-Gruppe	FADS 1	FADS 2		FADS 3										
	rs174561	rs174579	rs968567	rs498793	rs174570	rs174602	rs174578	rs2727271	rs526126	rs174575	rs3834458	rs174448	rs174455	
	rs174556					rs174574					rs174449			
	rs174548		rs174576											
Δ-LA	0,408	0,193	0,523	0,732	0,241	0,089	0,141	0,651	0,440	0,193	0,141	0,921	0,588	
Δ-GLA	0,227	0,499	0,495	0,873	0,435	0,485	0,245	0,322	0,070	0,499	0,245	0,918	0,685	
Δ-ALA	0,424	0,391	0,143	0,783	0,506	0,283	0,651	0,511	0,994	0,391	0,651	0,075	0,504	
Δ-DGLA	0,428	0,981	0,956	0,780	0,469	0,490	0,517	0,221	0,202	0,981	0,517	0,841	0,336	
Δ-AA	0,250	0,088	0,280	0,034	0,249	0,259	0,071	0,714	0,198	0,088	0,071	0,359	0,480	
Δ-ETA	0,413	0,128	0,552	0,247	0,052	0,337	0,258	0,618	0,078	0,128	0,258	0,255	0,395	
Δ-EPA	0,656	0,372	0,680	0,667	0,465	0,391	0,359	0,878	0,464	0,372	0,359	0,054	0,079	
Δ-22:2 <i>n</i> -6	0,689	0,079	0,145	0,208	0,343	0,049	0,829	0,003	0,105	0,079	0,829	0,827	0,189	
Δ-22:4 <i>n</i> -6	0,886	0,718	0,769	0,886	0,288	0,146	0,501	0,524	0,734	0,718	0,501	0,264	0,592	
Δ-22:5 <i>n</i> -6	0,988	0,952	0,742	0,910	0,540	0,398	0,781	0,670	0,604	0,952	0,781	0,597	0,622	
Δ-22:3 <i>n</i> -3	0,653	0,610	0,694	0,120	0,728	0,488	0,565	0,852	0,641	0,610	0,565	0,292	0,177	
Δ-DPA	0,460	0,637	0,307	0,713	0,654	0,817	0,734	0,849	0,210	0,637	0,734	0,679	0,569	
Δ-DHA	0,684	0,692	0,990	0,777	0,381	0,222	0,468	0,499	0,723	0,692	0,468	0,654	0,710	
Δ-SFA	0,980	0,357	0,919	0,309	0,216	0,148	0,338	0,857	0,505	0,357	0,338	0,340	0,413	
Δ-MUFA	0,968	0,134	0,928	0,686	0,121	0,091	0,174	0,953	0,257	0,134	0,174	0,194	0,835	
Δ-PUFA	0,962	0,651	0,791	0,091	0,996	0,993	0,847	0,661	0,693	0,651	0,847	0,354	0,152	
Δ- <i>n</i> -3	0,709	0,556	0,904	0,585	0,408	0,217	0,433	0,662	0,967	0,556	0,433	0,898	0,723	
Δ- <i>n</i> -6	0,748	0,814	0,978	0,924	0,527	0,313	0,609	0,577	0,837	0,814	0,609	0,819	0,183	
Δ- <i>n</i> -6/ <i>n</i> -3	0,358	0,346	0,835	0,171	0,096	0,201	0,122	0,227	0,871	0,346	0,122	0,762	0,989	
Δ- <i>n</i> -3 LC-PUFA	0,602	0,702	0,897	0,674	0,466	0,261	0,479	0,506	0,806	0,702	0,479	0,863	0,684	
Δ-LA/ALA	0,711	0,949	0,309	0,717	0,197	0,961	0,732	0,438	0,548	0,949	0,732	0,231	0,230	
Δ- <i>n</i> -3-index	0,744	0,801	0,943	0,812	0,463	0,298	0,573	0,530	0,655	0,801	0,573	0,849	0,639	
Δ-AA/EPA	0,358	0,331	0,372	0,798	0,634	0,365	0,295	0,797	0,756	0,331	0,295	0,053	0,253	
Δ-AA/DHA	0,308	0,723	0,842	0,397	0,066	0,546	0,174	0,042	0,804	0,723	0,174	0,475	0,804	

Anhang

DHA-Gruppe	FADS 1		FADS 2		FADS 3								
	rs174561	rs174579	rs968567	rs498793	rs174570	rs174602	rs174578	rs2727271	rs526126	rs174575	rs3834458	rs174448	rs174455
	rs174556		rs174574									rs174449	
	rs174548		rs174576										
Δ-AA/EPA+DHA	0,333	0,821	0,913	0,351	0,149	0,605	0,265	0,074	0,679	0,821	0,265	0,508	0,821
Δ-SFA/PUFA	0,963	0,720	0,852	0,140	0,443	0,381	0,611	0,742	0,867	0,720	0,611	0,423	0,198
Δ-TAG	0,996	0,429	0,756	0,755	0,735	0,306	0,611	0,665	0,366	0,429	0,611	0,436	0,901
Δ-TC	0,205	0,785	0,118	0,903	0,309	0,777	0,821	0,956	0,861	0,785	0,821	0,625	0,806
Δ-LDL	0,110	0,620	0,046	0,690	0,270	0,692	0,675	0,933	0,785	0,620	0,675	0,267	0,987
Δ-HDL	0,346	0,450	0,752	0,389	0,208	0,971	0,196	0,277	0,396	0,450	0,196	0,382	0,426
Δ-LDL/HDL	0,078	0,286	0,068	0,465	0,933	0,978	0,236	0,732	0,981	0,286	0,236	0,149	0,854
Δ-Lp(a)	0,228	0,864	0,877	0,708	0,260	0,583	0,290	0,075	0,579	0,864	0,290	0,488	0,313
Δ-hs-CRP	0,622	0,559	0,769	0,598	0,519	0,483	0,450	0,694	0,583	0,559	0,450	0,307	0,713
Δ-oxLDL	0,182	0,895	0,166	0,595	0,403	0,698	0,796	0,796	0,266	0,895	0,796	0,296	0,996
Δ-FetA	0,264	0,207	0,126	0,220	0,977	0,120	0,298	0,811	0,415	0,207	0,298	0,569	0,105

LA, Linolsäure; GLA, γ-Linolensäure; ALA, α-Linolensäure; DGLA, Dihomo-γ-Linolensäure; AA, Arachidonsäure; ETA, Eicosatetraensäure; EPA, Eicosapentaensäure; DPA, Docosapentaensäure; DHA, Docosahexaensäure; SFA, gesättigte Fettsäuren; MUFA, einfach-ungesättigte Fettsäuren; PUFA, mehrfach-ungesättigte Fettsäuren; LC-PUFA, langkettige mehrfach-ungesättigte Fettsäuren; TAG, Triglyceride; TC, Gesamt-Cholesterol; LDL, low-density Lipoprotein; HDL, high-density Lipoprotein; Lp(a), Lipoprotein a; hs-CRP, high-sensitive-C-reaktives Protein; oxLDL, oxidiertes LDL; FetA, Fetuin A

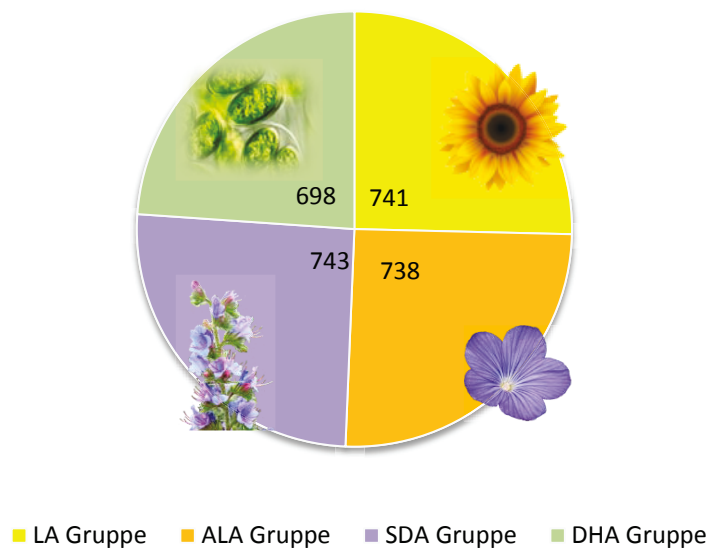


Abb. A-1: Durchschnittlich tägliche Aufnahme an kcal durch die Portion der Studienlebensmittel.

10.1 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die geltende Promotionsordnung der Biologisch-Pharmazeutischen-Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine Textabschnitte eines Dritten oder eigener Prüfungsarbeiten ohne entsprechende Kennzeichnung übernommen habe. Alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in der Arbeit angegeben sind, mich keine weiteren als die angegebenen Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskriptes unterstützt haben. Ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen habe, Dritte von mir unmittelbar oder mittelbar keine geldwerten Leistungen für Arbeiten erhielten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Ich diese Dissertation nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe. Ich weder die Gleiche noch eine in wesentlichen Teilen ähnliche, noch eine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, 24.03.2016

Manja Dittrich

10.2 Publikationen und Kongressbeiträge

REFERIERTE ZEITSCHRIFTEN

Erstautorenschaft

Dittrich, M., Jahreis, G., Bothor, K., Drechsel, C., Kiehntopf, M., Blüher, M., Dawczynski, C. (2014): „Benefits of foods supplemented with vegetable oils rich in α -linolenic, stearidonic or docosahexaenoic acid in hypertriglyceridemic subjects: a double-blind, randomized, controlled trial.” **European Journal of Nutrition: Volume 54, Issue 6 (2015), Page 881-893**

Co-Autorenschaft

Dawczynski, C., **Dittrich, M.**, Neumann, T., Knoll, K., Welzel, A., Oelzner, P., Völker, S., Schai-ble, A., Koeberle, A., Werz, O., Schlattmann, P., Lorkowski, S. and Jahreis, G. (2015): „Do-cosahexaenoic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study: microalgae vs. sunflower oil.” (Submitted)

POSTER

49. DGE-Kongress, 14. - 16.03.2012, Freising:

Dittrich, M., Drechsel, C., Dawczynski, C., Kuhnt, K., Jahreis, G.: „Konzentration verschiedener Tocopherole im Humanplasma nach Intervention mit Ölen – reich an *omega*-3-Fettsäuren.“

11th International Conference, Functional Foods and Chronic Inflammation: Science and Practical Application, 21. - 23. August 2012, University of San Diego, San Diego, California, USA:

Dittrich, M., Dawczynski, C., Jahreis, G.: Effects of foods enriched with different vegetable n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in hypertriglyceridemic subjects: A double-blind, randomized, controlled trial

ÜBERSICHTEN UND SAMMELBÄNDE

Dittrich, M., Drechsel, C., Dawczynski, C., Kuhnt, K., Jahreis, G.: „Konzentration verschiedener Tocopherole im Humanplasma nach Intervention mit Ölen – reich an *omega*-3-Fettsäuren.“ Proc Germ Nutr Soc, Volume 17, P11-10 S. 96

VORTRÄGE

Schulung/Fortbildung Milch und Milcherzeugnisse, 08.10.2015, Landesvereinigung Thüringer Milch e.V., Erfurt

Dittrich, M: „n-3 Fettsäuren in der Ernährung und der kardiovaskulären Gesundheit.“

Dittrich, M: „Bedeutung von Milch und Milchprodukten für Jugendliche.“

Gesundheitswoche im Thüringer Ministerium für Inneres und Kommunales, 19.-22.10.2015

Dittrich, M: „Herz-Kreislauf-erkrankungen – Ernährung vs. genetische Veranlagung.“

Dittrich, M: „Prävention von KHK durch Protein und Ballaststoffe.“

10.3 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Manja Dittrich
Geburtsdatum	09.03.1986
Geburtsort	Arnstadt
Familienstand	ledig, 1 Kind
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

08/1992 - 06/1996	Staatliche Grundschule Martinischule Mühlhausen
09/1996 - 06/2004	Tilesius-Gymnasium Mühlhausen
	<u>Abschluss:</u> Abitur

Hochschulausbildung

10/2004 - 05/2010	Studium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU-Jena)
	<u>Studiengang:</u> Ernährungswissenschaften
	<u>Diplomarbeit:</u> „Analyse von Tocopherolen und Tocopherol-Phosphaten in verschiedenen Matrices“
	<u>Abschluss:</u> Diplom-Trophologin
seit 10/2010	Beginn der Promotion
	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der FSU Jena, Institut für Ernährungswissenschaften, Lehrstuhl Ernährungsphysiologie
08/2014 - 08/2015	Elternzeit
10/2015 - heute	Projektleiterin, Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V. Sektion Thüringen

Erfurt, 24.03.2016

Manja Dittrich

10.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Gerhard Jahreis für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und die damit verbundene Möglichkeit diese Arbeit am Lehrstuhl für Ernährungsphysiologie am Institut für Ernährungswissenschaften durchführen zu können.

Dr. Christine Dawczynski danke ich für die zielgerichtete und stets motivierende Zusammenarbeit sowie Ihrer umfangreichen Wissensvermittlung auf dem Gebiet der Planung, Umsetzung und Auswertung von Humaninterventionsstudien. Ihre wertvollen Ratschläge und Anregungen habe ich immer geschätzt. Ich danke Ihr von ganzem Herzen für die unvergessliche Zeit unserer Zusammenarbeit und die daraus entstandene Freundschaft.

Mein ganz besonderer Dank gilt Ute Helms für Ihre kompetenten und wichtigen Ratschläge und Hilfestellungen bei allen Fragen im Labor.

Daneben möchte ich allen meinen ehemaligen Kollegen und Kolleginnen am Lehrstuhl für Ernährungsphysiologie für die stets kollegiale Atmosphäre sowie die wertvollen, produktiven und wissenschaftlichen Diskussionen danken.

Insbesondere danke ich allen Diplomanden, welche ich in meiner Zeit am Lehrstuhl für Ernährungsphysiologie kennengelernt habe und begleiten durfte.

Meinen Eltern danke ich aus vollen Herzen für Ihre fortwährende Unterstützung meiner Vorhaben und Ihrer Liebe. Ganz besonders danke ich meinen drei tollen Schwestern, auf die ich mich immer verlassen konnte und welche mich immer aufgebaut haben wenn es nötig war. Meinen Großeltern, insbesondere meinem Opa Dr. Werner Hackel, bin ich ebenso zu großen Dank verpflichtet, da Sie stets auf eine gute Schulbildung Ihrer Enkelinnen wertgelegt haben und demzufolge alles mit Ihrer ganzen Liebe unterstützt haben.

Meinem Freund Dirjo Andreß danke ich von ganzem Herzen für seine unermütlche Unterstützung, für seine starke Art meine Person auch in schlechten Zeiten zu ertragen und für das größte Geschenk was wir uns beide machen konnten, unsere geliebte Tochter Lieselotte. Ihr gebt mir jeden Tag die nötige Kraft.

